



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES

11

21

22

NUMERO	468.719
FECHA DE PRESENTACION	12-4-78

10 A1

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
23490/76	7-6-76	Gran Bretaña
125826/76	19-10-76	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	Nº 457.191

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ISOMERO SIN DE LOS COMPUESTOS DEL ACIDO 3-CEFEM-4-CARBOXILICO SUSTITUIDO EN LAS POSICIONES 3 Y 7"

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. File: 1627-1
Div.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

Takao Takaya, Takashi Masugi, Hisashi Takasugi e Hiromu Kochi

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 68.740)

MCG.

BAD ORIGINAL

1 El presente invento se refiere al nuevo isómero
sin de compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disus-
tituido en las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéutica-
mente aceptables. Más particularmente, se refiere al nuevo
5 isómero sin de compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico
disustituido en las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéuti-
camente aceptables, que tienen actividades antibacterianas
y a procedimientos para su preparación, a una composición
farmacéutica que comprende los mismos y a un método para
10 emplearlos terapéuticamente en el tratamiento de enfermeda-
des infecciosas en seres humanos y animales.

Por consiguiente, un objeto del presente invento
es proporcionar el isómero sin de los compuestos del ácido
3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7
15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son muy acti-
vos frente a un número de bacterias patógenas.

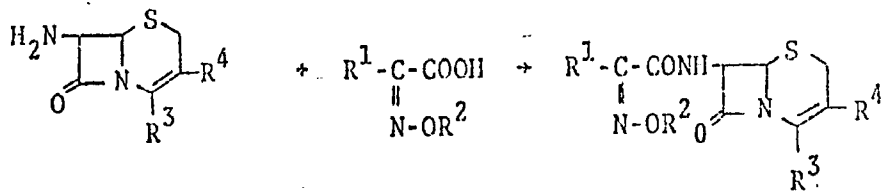
Otro objeto del presente invento es proporcionar
procedimientos para la preparación del isómero sin de los
compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en
20 las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéuticamente acepta-
bles.

Un objeto más del presente invento es proporci-
onar una composición farmacéutica que comprende, como ingre-
dientes activos, dicho isómero sin de los compuestos del
25 ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones
3 y 7 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Todavía otro objeto más del presente invento es
proporcionar un método para el tratamiento de enfermedades
infecciosas originadas por bacterias patógenas en seres
30 humanos y animales.

1

Procedimiento 1



5

(II)

(III)

(I)

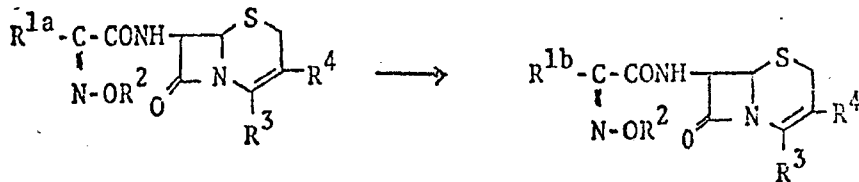
o su derivado reactivo en el grupo amino o una de sus sales.

o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una de sus sales.

o una de sus sales

10

Procedimiento 2



15

Eliminación del grupo protector del amino (o imino)

(IV)

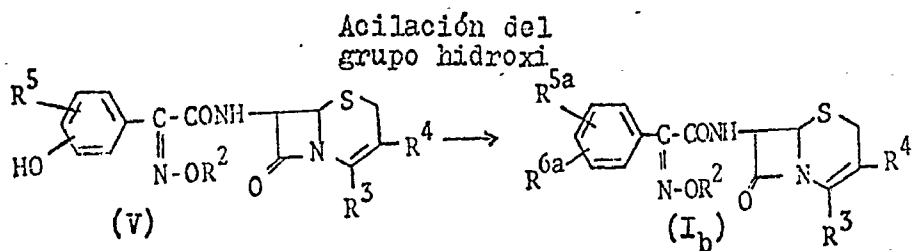
(I_a)

o una de sus sales

o una de sus sales

20

Procedimiento 3



25

(V)

(I_b)

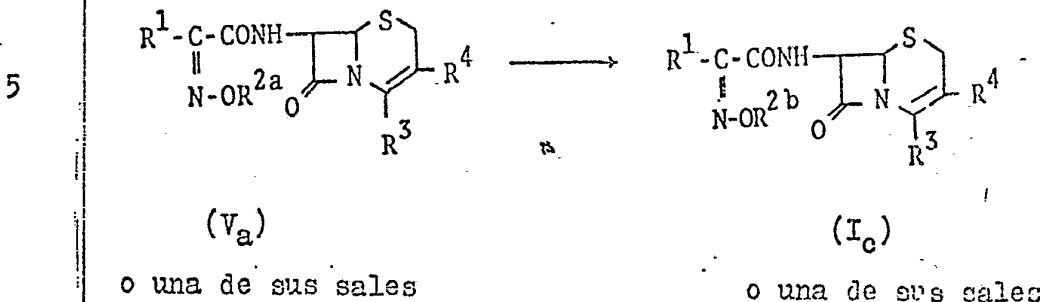
o una de sus sales

o una de sus sales

30

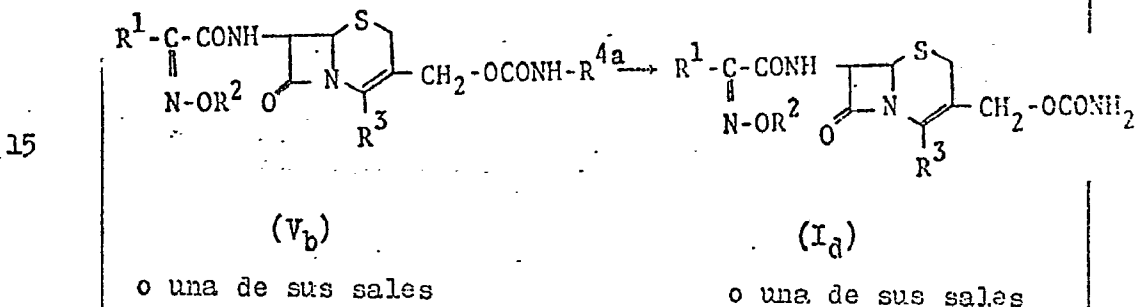
1 Procedimiento 4

Eliminación del grupo protector del carboxi

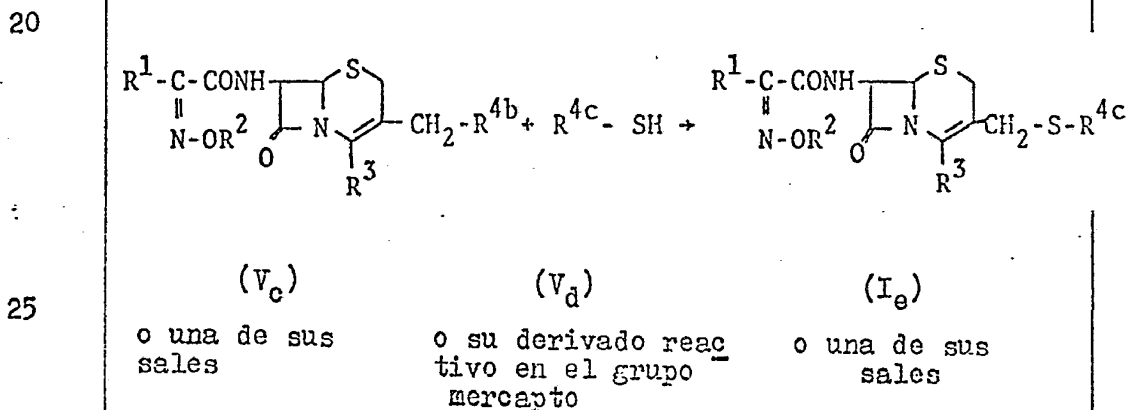


10 Procedimiento 5

Eliminación del grupo protector del amino

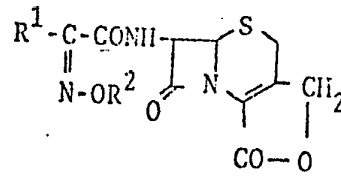
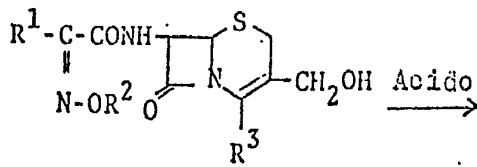


20 Procedimiento 6



30 Procedimiento 7

1



5

(V_e)

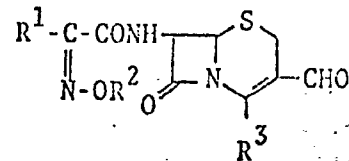
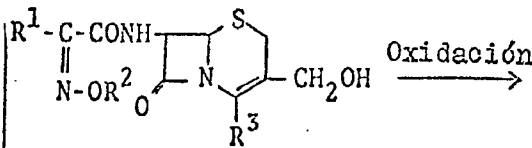
o una de sus sales

(I_f)

o una de sus sales

Procedimiento 8

10



(V_e)

o una de sus sales

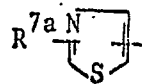
(I_g)

o una de sus sales

15

en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno como se han definido antes;

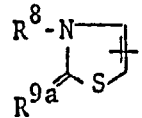
R^{1a} es un grupo de la fórmula:



en la que R^{7a} es amino protegido; o

20

un grupo de la fórmula

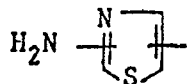


en la que R⁸ es como se ha definido antes y

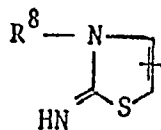
R^{9a} es imino protegido;

R^{1b} es un grupo de la fórmula:

25



un grupo de la fórmula:



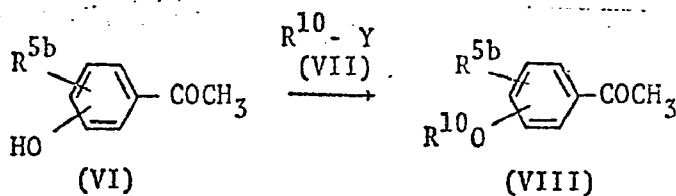
en la que R⁸ es como se ha definido antes;

30

- 1 R^{5a} es hidrógeno, halógeno, nitro, alcoxi inferior o aciloxi;
 xi;
 R^{6a} es aciloxi;
 R^{2a} es carboxi-alcohilo inferior protegido;
 5 R^{2b} es carboxi-alcohilo inferior; R^{4a} es un grupo protector de amino;
 R^{4b} es un grupo que puede estar sustituido por un grupo R^{4c} -S- en el que R^{4c} es un grupo heterocíclico que puede tener sustituyente(s) adecuado(s); y
 10 R^{4c} es como se ha definido antes.

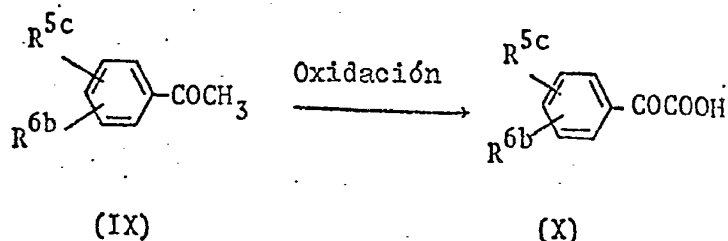
Entre los compuestos de partida, el compuesto de partida (III), incluyendo el isómero anti correspondiente son nuevos y pueden prepararse por los procedimientos que se ilustran por el esquema siguiente.

15



20

(ii)

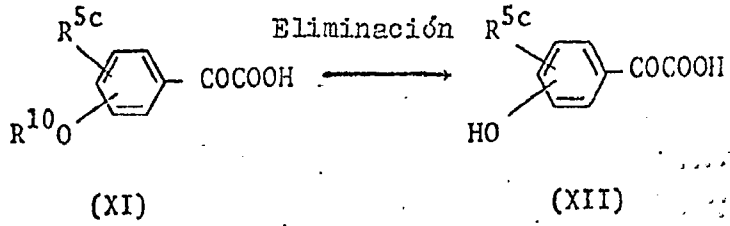


25

30

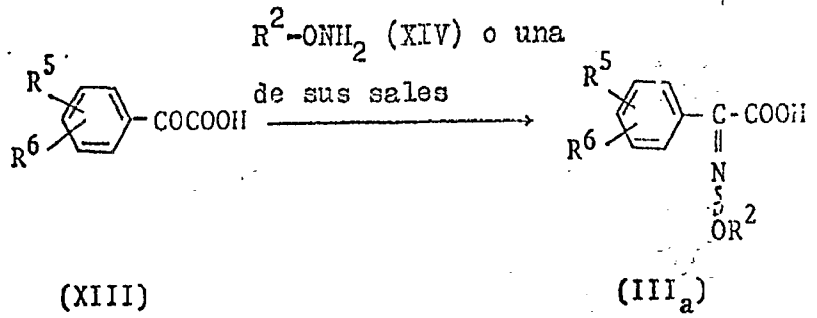
1

(iii)



5

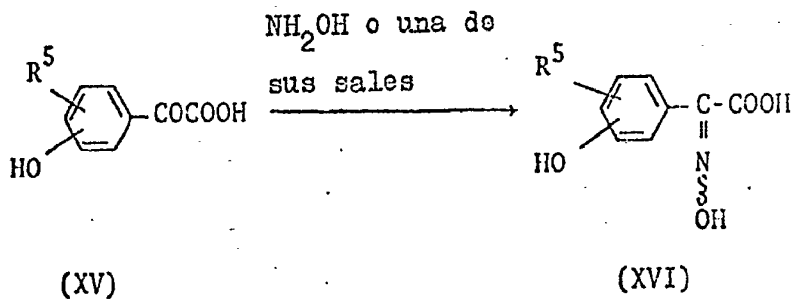
(iv)



10

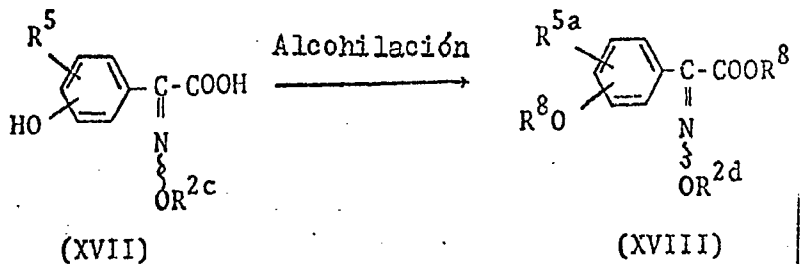
(2)

(i)



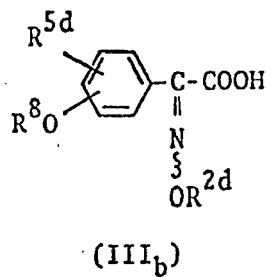
15

(ii)



20

Hidrólisis

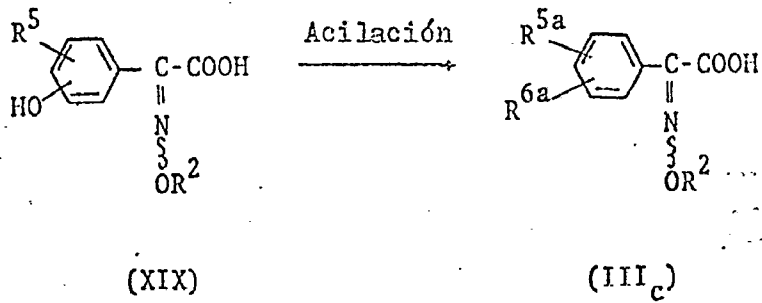


25

30

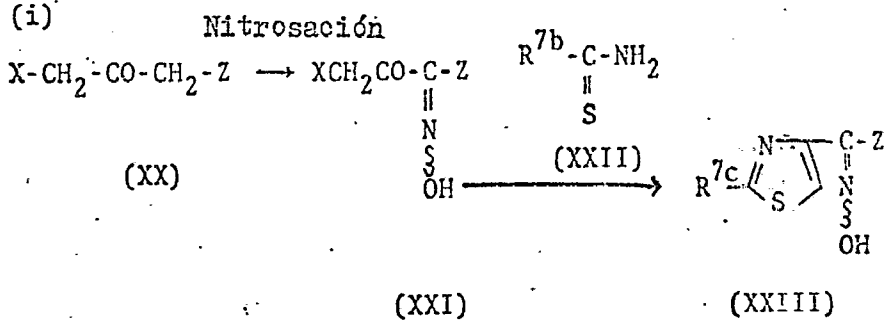
1

(3)



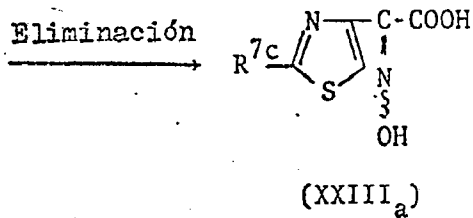
5

(4)



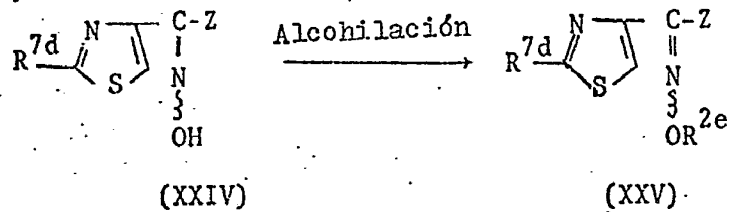
10

15

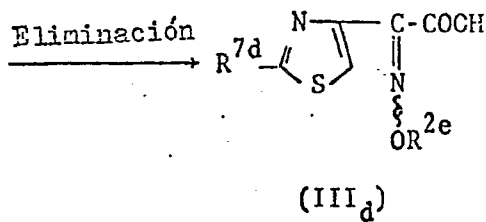


20

(ii)

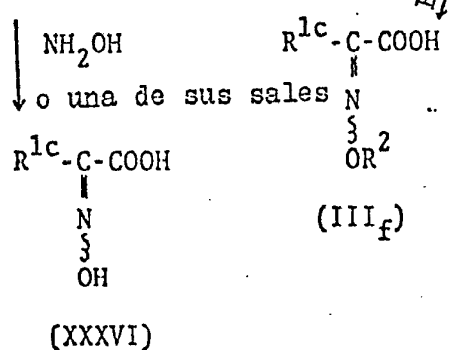
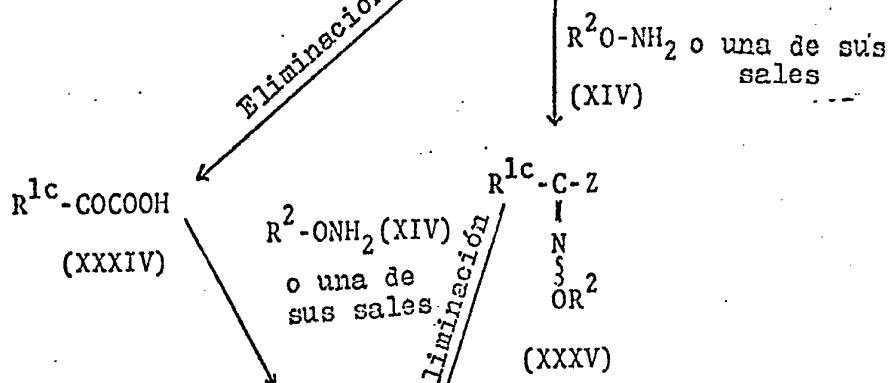
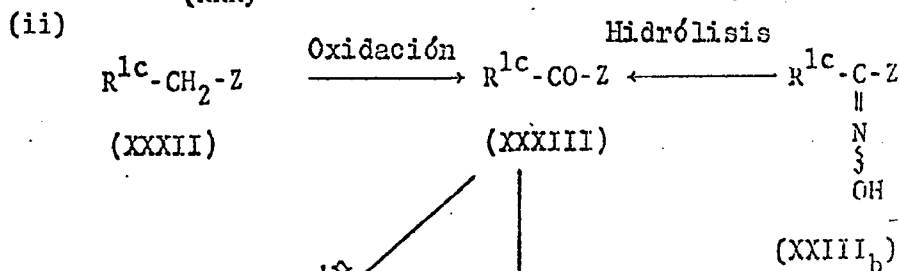
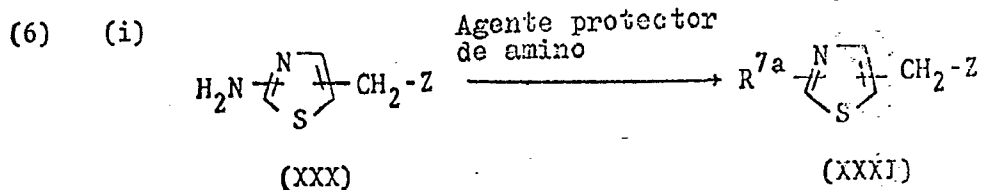
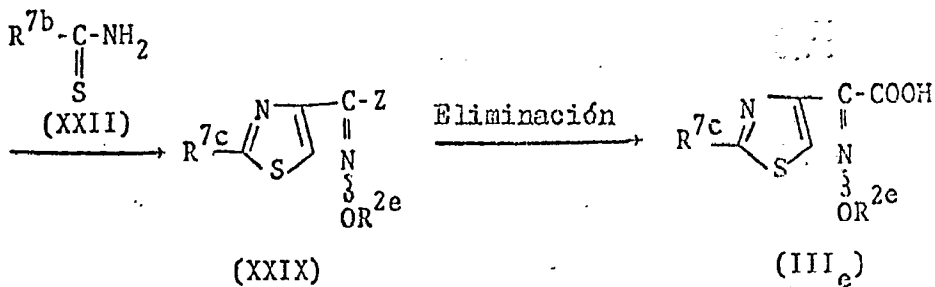
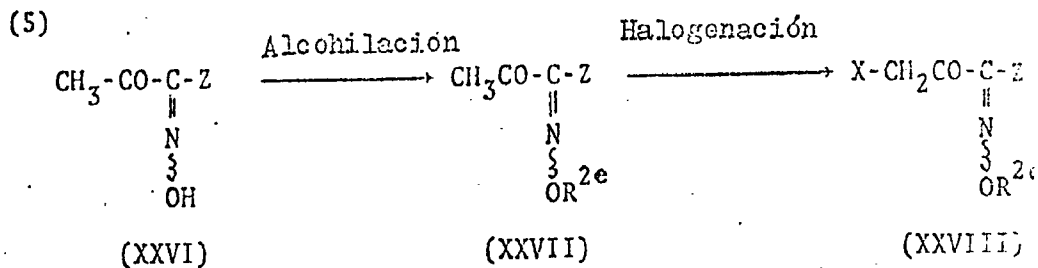


25

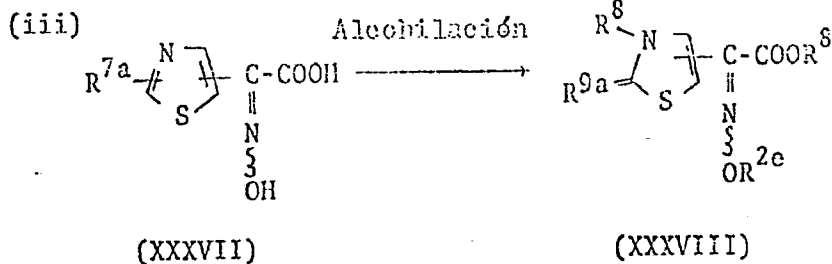


30

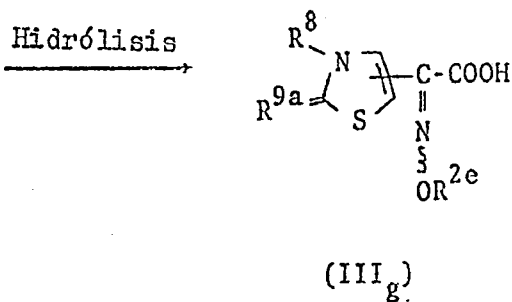
1
5
10
15
20
25
30



1

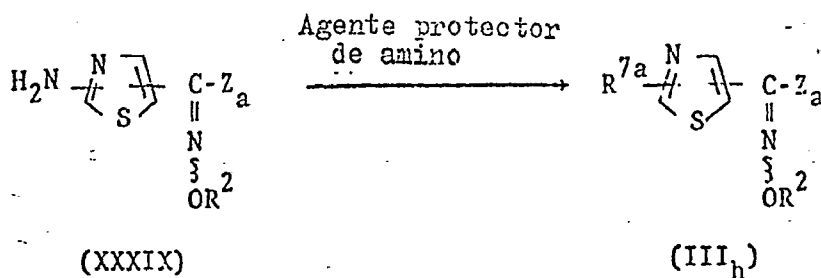


5



10

(7)



15

en las que R², R⁵, R⁶, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R⁸ y R^{9a} son cada uno como se han definido antes;

R^{5b} es halógeno;

Y es un residuo ácido;

20

R¹⁰ es ar-alcoholo inferior;

R^{5c} es hidrógeno, halógeno o nitro;

R^{6b} es alcoxi inferior, ar-alcoxi inferior o acilamino;

R^{2c} es hidrógeno, alcoholo inferior o alquenilo inferior;

R^{5d} es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo o alcoxi inferior;

25

X es halógeno;

Z es carboxi protegido;

R^{7b} es alcoholo inferior, amino o alcoxi inferior;

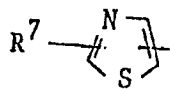
R^{7c} es alcoholo inferior, amino o hidroxilo;

30

R^{7d} es alcoholo inferior;

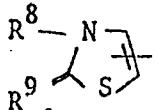
1 R^{20} es alcoholo inferior;

R^{1c} es un grupo de la fórmula:



en la que R^7 es como se ha definido antes,

5 un grupo de la fórmula:



en la que R^8 y R^9 son cada uno como se

ha definido antes;

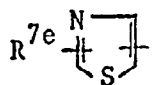
R^{2d} es alcoholo inferior o alqueno inferior; y

10 Z_a es carboxi o carboxi protegido.

Los otros compuestos de partida (IV), (V), (V_a)-(V_c) y (V_e) son todos compuestos nuevos y pueden prepararse por dichos procedimientos 1 a 8 antes mencionados.

15 Respecto a los compuestos objeto del presente invento de las fórmulas (I), (I_a) y (I_c)-(I_g), y los compuestos de partida de las fórmulas (III), (III_e), (III_f), (III_h), (IV), (V_a)-(V_c), (V_e), (XXIII)-(XXIII_p), (XXIX)-(XXXVII) y (XXXIX), se entenderá que dicho objeto y compuestos de partida incluyen isómeros tal como isómeros tautómeros con relación a sus grupos tiazol. Es decir, en el caso

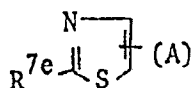
20 que el grupo representado por la fórmula:



(en la que R^{7e} es amino, amino protegido o

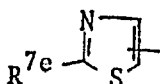
hidroxi) en la fórmula de dicho objeto y compuestos de partida toman la fórmula:

25



(R^{7e} es como se ha definido antes), dicho

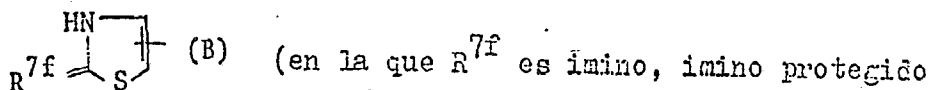
grupo de la fórmula:



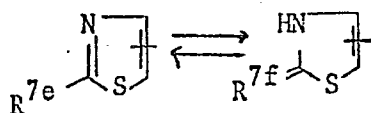
puede representarse también alternativamente

30

1 por su fórmula tautómera:



u oxo). Es decir, tanto los grupos (A) como (B) están en
5 estado de equilibrio en las llamadas formas tautómeras que
pueden representarse por el equilibrio siguiente:



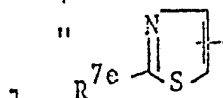
10

(A)

(B)

en las que R^{7e} y R^{7f} son cada uno como se han definido an-
tes).

Estos tipos de tautomerismo entre los compuestos
2-amino- y 2-hidroxitiazol y los compuestos 2-imino- o
15 2-oxo-tiazolina que se han establecido antes son bien cono-
cidos en la bibliografía, y es obvio para una persona ex-
perta en la técnica que ambos isómeros tautómeros están en
equilibrio y son fácilmente convertibles de modo recíproco,
y por consiguiente se entenderá que tales isómeros están
20 incluidos dentro de la misma categoría del compuesto per se.
Por consiguiente, ambas formas tautómeras de los compues-
tos objeto del presente invento (I), (I_a) y (I_c)-(I_g), y
los compuestos de partida (III), (III_e), (III_f), (III_h),
(IV), (V_a)-(V_c), (V_e), (XXIII)-(XXIII_b), (XXIX)-(XXVII) y
25 (XXXIX) están incluidos claramente dentro del alcance del
presente invento. En la memoria presente, las reivindica-
ciones y ejemplos, el objeto y los compuestos de partida
que incluyen el grupo de dichos isómeros tautómeros están
representados empleando una de las expresiones para ello,
30 es decir la fórmula:



solamente por motivos de conveniencia.

(A)

5 Además, respecto a los compuestos objeto del presente invento (I), (I_a)-(I_c) y (I_g), y los compuestos de partida (II), (IV), (V) y (V_a), los compuestos en los que R³ es carboxi y R⁴ es formilo pueden también considerarse como sustancialmente los mismos compuestos que los compuestos en los que R³ y R⁴ están unidos formando un grupo de la fórmula: -COOCH(OH)-, es decir los llamados compuestos del tipo hemiacilal intramolecular, y por consiguiente se entenderá que ambos están incluidos en la misma categoría del compuesto per se y por lo tanto dentro del alcance del presente invento.

10

15 La sal farmacéuticamente aceptable adecuada del isómero sin de los compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7 (I) objetos del presente invento son sales no tóxicas convencionales y pueden incluir una sal inorgánica, por ejemplo, una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc) y una sal de un metal alcalino-térreo (sal de calcio, sal de magnesio, etc), sal de amonio etc, una sal orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, etc), etc, una sal de un ácido orgánico (por ejemplo acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, etc), una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc) o una sal con un aminoácido,

20

25

30

1 (por ejemplo arginina, ácido aspártico, ácido glutámico,
etc), y similares.

En las descripciones anteriores y subsiguientes
de la presente memoria, ejemplos e ilustraciones adecuadas
5 de varias definiciones que el presente invento intenta in-
cluir dentro de su alcance se explican con detalle como si-
gue.

El término "inferior" se entiende que significa
1 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique otra
10 cosa.

El grupo hidrocarburo alifático se intenta que
signifique hidrocarburo alifático lineal o ramificado que
tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede incluir alcohol
inferior, alqueno inferior y similares. Y dicho grupo hi-
15 drocarburo alifático puede tener de 1 a 2 sustituyentes
adecuados tales como carboxi, carboxi protegido, ariltio,
alcohiltio inferior, arilo, aciloxi, alcoxi inferior, ari-
loxi, un grupo heterocíclico o similares.

El halógeno adecuado puede incluir cloro, bromo,
20 flúor y yodo.

Alcoxi inferior y el resto alcoxi inferior ade-
cuados en la expresión "ar-alcoxi inferior" pueden incluir
el que sea ramificado, por ejemplo, metoxi, etoxi, propo-
xi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi,
25 hexiloxi y similares, y preferiblemente uno que tenga de
1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente que tenga
de 1 a 2 átomos de carbono.

Amino protegido adecuado puede incluir un grupo
acilamino y amino sustituido por un grupo protector conven-
30 cional distinto del grupo ácido tal como bencilo o simila-

1 res.

Alcoholo inferior y resto alcoholo inferior adecuados en las expresiones "alcoholo inferior", "carboxi-
-alcoholo inferior", "carboxi-alcoholo inferior protegido",
5 "ar-alcoholo inferior" y "dialcoholo(inferior) amino" pueden incluir los que estén ramificados, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tere-butilo, pentilo, hexilo y similares, y preferiblemente que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente que tengan de 1 a 2 átomos de carbono.
10

El grupo imino protegido adecuado puede incluir un grupo acilimino e imino sustituido por un grupo protector convencional diferente del grupo acilo tal como bencilo y similares.

15 El carboxi protegido y el resto carboxi protegido adecuados en la expresión "carboxi-alcoholo inferior protegido" puede incluir carboxi esterificado en el que dicho éster puede ser uno tal como el éster de un alcoholo inferior (por ejemplo éster metílico, éter etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico, éster t-pentílico, éster hexílico, éster 1-ciclopropiletílico, etc), en el que el resto alcoholo inferior puede ser preferiblemente uno que
20 tenga de 1 a 4 átomos de carbono; éster de alqueno inferior (por ejemplo éster vinílico, éster alílico, etc); éster de alquino inferior (por ejemplo éster etínico, éster propínico, etc); éster de mono(o di o tri)-halógeno-alcoholo inferior (por ejemplo éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc);
25 éster de alcanoiloxi inferior-alcoholo inferior (por ejem-
30

- 1 plo éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster pivaloiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 2-acetoxietílico, éster 2-propioniloxietílico, etc);
- 5 éster de alcanosulfonil inferior-alcoholo inferior (por ejemplo éster mesilmetílico, éster 2-mesiletílico, etc); éster de ar-alcoholo inferior, por ejemplo éster de fenil-alcoholo inferior que puede tener uno o más sustituyente(s) adecuado(s) (por ejemplo, éster bencílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster tritético, éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)-metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxibencílico, etc);
- 10 éster arílico que puede tener uno o más sustituyente(s) adecuado(s) (por ejemplo, éster fenílico, éster toliónico, éster terciaributilfenílico, éster xilónico, éster mesitónico, éster cumenónico, etc), y similares. Ejemplo preferido de carboxi protegido puede ser alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc) que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente uno que tenga de 2 a 5 átomos de carbono.
- 15
- 20

- 25 Arilo y resto arilo adecuados en las expresiones "ar-alcoholo inferior", "ar-alcoxi inferior", "arilitio" y "ariloxi" pueden incluir fenilo, toliño, xililo, mesitilo, cumenilo, naftilo y similares, en los que dicho grupo arilo puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) adecuado(s) tal como halógeno (por ejemplo cloro, bromo, yodo, o flúor), hidroxilo y similares.
- 30

1 El grupo heterocíclico y resto heterocíclico ade-
cuados en la expresión "un grupo tionetilo heterocíclico
que puede tener sustituyente(s) adecuado(s)" significa un
grupo heterocíclico, monocíclico o policíclico saturado o
5 no saturado que contiene al menos un heteroátomo tal como
un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno y similares.

Y, un grupo heterocíclico especialmente preferi-
ble puede ser un grupo heterocíclico tal como:

un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros
10 (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene 1 a 4 átomos
de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imida-
zolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidilo, pi-
razinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-
-triazolilo; 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc),
15 tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo,
etc), etc;

un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (pre-
feriblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomos
de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo; imidazolidinilo,
20 piperidino, piperazinilo, etc;

un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene
de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo indolilo, isoin-
dolilo, indolicinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquino-
lilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc;

25 un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros
(preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 áto-
mos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo
oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-
-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc)
30 etc;

- 1 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo morfolinilo, etc);
- 5 un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc);
un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2
- 10 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc), etc;
un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomos
- 15 de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolidinilo, etc);
un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc);
- 20 un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc y similares;
- 25 en el que dicho grupo heterocíclico puede tener de 1 a 2 sustituyentes adecuados tales como alcoholilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; alquenilo inferior (por ejemplo vinilo, alilo, butenilo, etc);
- 30 arilo (por ejemplo, fenilo, tolilo, etc); halógeno (por

1 ejemplo cloro, bromo, yodo o flúor); amino; di-alcoholo(in-
ferior)-amino-alcoholo inferior (por ejemplo dimetilamino-
metilo, dimetilaminoetilo, dietilaminopropilo, dietilamino-
butilo, etc), teniendo preferiblemente de 1 a 6 átomos de
5 carbono; o similares.

Alquenilo inferior adecuado es aquel que tenga
de 2 a 6 átomos de carbono y puede incluir, por ejemplo vi-
nilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 3-pen-
tenilo y similares, y preferiblemente el que tiene 2 a 4
10 átomos de carbono.

El resto acilo adecuado en las expresiones "acil-
amino", "acilimino", "aciloxi" y "aciloximetilo" como se
han mencionado antes puede incluir carbamoilo, un grupo aci-
lo alifático y un grupo acilo que contiene un anillo aromá-
tico o heterocíclico. Y, ejemplos adecuados de estos acilos
15 pueden ser alcanilo inferior, (por ejemplo, formilo, ace-
tulo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isova-
lerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc), preferiblemen-
te uno que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, más preferible-
mente uno que tenga de 1 a 2 átomos de carbono;
20 alcóxicarbonilo inferior que tiene de 2 a 7 átomos de car-
bono (por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propoxi-
carbonilo 1-ciclopropiletóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo,
butóxicarbonilo, t-butóxicarbonilo, pentilóxicarbonilo,
25 t-pentilóxicarbonilo, hexilóxicarbonilo, etc), preferible-
mente uno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;
alcanosulfonilo inferior (por ejemplo mesilo, etanosulfoni-
lo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo,
etc), preferiblemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de car-
30 bono, más preferiblemente uno que tiene de 1 a 2 átomos de

- 1 carbono;
 arenosulfenilo (por ejemplo bencenosulfonilo, tosilo, etc);
 aroilo (por ejemplo, benzoilo, toluilo, naftoilo, ftaloilo,
 indancarbonilo, etc);
- 5 ar-alcanoilo inferior (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpro-
 pionilo, etc);
 ar-alcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, benciloxicarboni-
 lo, fenetiloxicarbonilo, etc); y similares.

- El resto acilo como se estableció antes puede te-
 10 ner de 1 a 3 sustituyente(s) adecuados tales como halógeno
 (por ejemplo, cloro, bromo, yodo o flúor), hidroxilo, ciano,
 nitro, alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propo-
 xi, isopropoxi, etc), alcoholo inferior (por ejemplo meti-
 lo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc), alquenilo in-
 15 ferior (por ejemplo vinilo, alilo, etc), acilo tal como
 halo-alcanoilo inferior (por ejemplo cloroacetilo, dicloro-
 acetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc), arilo
 (por ejemplo, fenilo, toluilo, etc) o similares. Ejemplos
 adecuados del acilo que tiene dichos sustituyentes pueden
 20 ser mono(o di o tri)-halo-alcanoilo inferior (por ejemplo,
 trifluoroacetilo, tricloroacetilo, etc), preferiblemente
 uno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono;
 mono(o di o tri)-halo-alcanoil(inferior)-carbamoilo (por
 ejemplo, tricloroacetilcarbamoilo, etc), preferiblemente
 25 uno que tiene de 3 a 4 átomos de carbono; o similares.

- El grupo protector adecuado de amino para R^{4a} pue-
 de incluir ácido tal como halo-alcanoilo inferior (por ejem-
 plo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluo-
 roacetilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 2 a 3 áto-
 30 mos de carbono, o similares.

1 El residuo ácido adecuado puede incluir un resi-
 duo de un ácido tal como un ácido inorgánico (por ejemplo
 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico,
 ácido sulfúrico, etc) o un ácido orgánico (por ejemplo, áci-
 5 do metanosulfónico, ácido bencenosulfónico ácido p-toluen
 sulfónico, etc).

Ejemplo adecuado de un grupo que puede estar sus-
 tituido por un grupo R^{4c} -S- puede incluir un residuo ácido
 tal como halógeno, azido o aciloxi en el que dicho halóge-
 10 no y el resto acilo de dicho aciloxi son los mismos que se
 han mencionado antes.

Entre los ejemplos adecuados de cada uno de los
 grupos de los compuestos objeto del presente invento como
 se han explicado e ilustrado antes, sus ejemplos preferidos
 15 se ilustran a continuación.

El ejemplo preferido de R^5 puede ser hidrógeno,
 halógeno (preferiblemente cloro) o nitro;

El ejemplo preferido de R^6 puede ser hidroxilo, al-
 coxi inferior (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemen-
 20 te de C_1-C_2), aciloxi [preferiblemente alcanoiloxi inferior
 (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2) o
 carbamoiloxi], acilamino [preferiblemente alcano (inferior)-
 -sulfonilo-amino (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferible-
 mente de C_1-C_2)] o di-alcohilo (inferior)-amino (en el que
 25 el resto alcohilo es preferiblemente de C_1-C_4 , más preferi-
 blemente de C_1-C_2);

El ejemplo preferido de R^7 puede ser amino, amino
 protegido tal como acilamino [preferiblemente alcano (infe-
 rior)-sulfonilamino (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferi-
 30 blemente de C_1-C_2), trihalo-alcanoilo(inferior)-amino (pre-

- 1 feriblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2), alcoxi (inferior)-carbonilamino (preferiblemente de C_2-C_7 , más preferiblemente de C_3-C_6) o alcanóilo (inferior)-amino (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2);
- 5 hidroxilo o alcoholo inferior (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2);
ejemplo preferido de R^8 es alcoholo inferior de C_1-C_4 , más preferiblemente alcoholo inferior de C_1-C_2 ;
ejemplo preferido de R^9 puede ser imino protegido
- 10 tal como acilimino [preferiblemente alcano (inferior)-sulfonilimino (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2)];
- ejemplo preferido de R^2 puede ser alcoholo inferior (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2 , más preferiblemente de C_1), alquenilo inferior, ar-alquenilo inferior, [más preferiblemente fenil-alquenilo inferior], carboxialcoholo inferior, carboxi-alcoholo inferior protegido [más preferiblemente alcoxi(inferior)-carbonilo (preferiblemente alcoholo inferior de C_3-C_6) ariltio-alcoholo inferior [más preferiblemente feniltio-alcoholo inferior], ar-alcoholo inferior [más preferiblemente fenil-alcoholo inferior] que puede tener halógeno (preferiblemente bromo) e hidroxilo, tienil-alcoholo inferior o ariloxi-alcoholo inferior [más preferiblemente fenoxi-alcoholo inferior] que puede tener hidroxilo, en el que el alquenilo y el resto alquenilo es de C_2-C_6 , preferiblemente de C_2-C_4 , y el resto alcoholo es preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2 ;
- 25 ejemplo preferido de R^3 puede ser carboxi;
- 30 ejemplo preferido de R^4 puede ser aciloximetilo [preferi-

1 blamente alcanoiloxi (inferior)-metilo (en el que el resto
alcanoiloxi es preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente
de C_1-C_2 , más preferiblemente C_2 , es decir acetilo) o car-
bamoiloximetilo que puede tener trihalo-alcanoiloxi inferior
5 (en el que el resto trihalo es preferiblemente tricloro y
el resto alcanoiloxi es preferiblemente de C_2-C_3), hidroximetilo,
formilo, tetrazolil-tiommetilo que puede tener alco-
hilo inferior (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemen-
te de C_1-C_2) o di-alcoholo(inferior)-amino-alcoholo infe-
10 rior (en el que el resto alcoholo es preferiblemente de
 C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2), triazoliltiommetilo
que puede tener alcoholo inferior (preferiblemente de C_1-C_4 ,
 C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2) o tiadiazoliltiommetilo
que puede tener alcoholo inferior (preferiblemente de C_1-C_4 ,
15 C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2); o R^3 y R^4 están unidos
formando $-COOCH_2-$

Los diversos procedimientos para preparar los
compuestos objeto del presente invento se explican con de-
talle a continuación.

20 Procedimiento 1:

El compuesto objeto del invento (I) o una de sus
sales puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto
(II) o su derivado reactivo en el grupo amino o una de sus
sales con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el
25 grupo carboxi o una de sus sales, que es un método fundamen-
tal para preparar el compuesto objeto del invento (I).

El derivado reactivo en el grupo amino adecuado
del compuesto (II) puede incluir derivado reactivo conven-
cional empleado en amidación, por ejemplo, un derivado de
30 sililo formado por la reacción del compuesto (II) con un

1 compuesto de sililo tal como bis(trimetilsilil)acetamida,
trimetilsililacetamida o similares.

La sal adecuada del compuesto (II) puede incluir
una sal de adición de ácido tal como una sal de un ácido
5 orgánico (por ejemplo, acetato, maleato, tartrato, benceno
sulfonato, toluensulfonato, etc) o una sal de un ácido inor
gánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fos
fato, etc); una sal como una base inorgánica tal como una
sal de un metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal
10 de potasio, etc), una sal de un metal alcalino-térreo (por
ejemplo sal de calcio, sal de magnesio, etc), o una sal de
amonio; una sal con una base orgánica (por ejemplo, sal de
triethylamina, sal de piridina, etc); y similares.

El derivado reactivo adecuado en el grupo carbo-
15 xi del compuesto (III) puede incluir uno convencional em-
pleado en amidación.

Las sales del compuesto (III) pueden ser sales
con una base inorgánica tal como sales de metal alcalino
(por ejemplo, sal de sodio o potasio), o una sal de un me-
20 tal alcalino-térreo (por ejemplo sal de calcio o magnesio),
una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trie-
tilamina, piridina, una sal con un ácido (por ejemplo, áci-
do clorhídrico o ácido bromhídrico) o similares.

La reacción se lleva a cabo generalmente en un di-
25 solvente convencional tal como agua, acetona, dioxano, ace-
tonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de eti-
leno, tetrahydrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilforma-
mida, piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no
influya adversamente en la reacción. Entre estos disolven-
30 tes, pueden emplearse los disolventes hidrófilos en una mez

1 cla con agua.

La presente reacción se lleva a cabo preferible-
mente en presencia de un agente de condensación tal como el
llamado reactivo de Vilsmeier, por ejemplo, cloruro de (clo-
5 rometileno)-dimetilamonio producido por la reacción de di-
metilformamida con cloruro de tionilo o fosgeno, un com-
puesto producido por la reacción de dimetilformamida con
oxicloruro de fósforo, etc, o similares.

La reacción también puede llevarse a cabo en pre-
10 sencia de una base inorgánica u orgánica tal como un hidró-
xido de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino,
un carbonato de metal alcalino, un acetato de metal alca-
lino, tri-alcoholo(inferior)amina, piridina, N-alcoholo
(inferior)-morfolina, N,N-dialcoholo(inferior)encilamina,
15 N,N-dialcohol(inferior)anilina como se pone de ejemplo a con-
tinuación, o similares. Cuando la base o el agente de con-
densación está en estado líquido puede también emplearse
como disolvente. La temperatura de reacción no es crítica,
y la reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento
20 o a temperatura ambiente.

En la presente reacción ha de observarse que, en
el caso de que el compuesto de partida (III) se haga reac-
cionar con el compuesto (II) o su derivado reactivo en el
grupo amino o una de sus sales en presencia de por ejemplo
25 pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, etc, solamen-
te el isómero anti correspondiente del compuesto objeto
del invento (I) o una mezcla del isómero anti y el isómero
sin correspondientes se da siempre como un compuesto obje-
to del invento incluso si el compuesto (III), es decir el
30 isómero sin se emplea como compuesto de partida. Natural-

1 mente ha de observarse que la reacción del isómero anti
 correspondiente al compuesto de partida (III) con el com-
 puesto (II) no puede producir nunca el compuesto objeto
 del invento (I) del presente invento, es decir el isómero
 5 sin. Ha de entenderse que dicha tendencia y singularidad
 de la reacción como se ha mencionado antes se debe al he-
 cho de que el isómero sin menos estable tiende a isomeri-
 zarse parcial o completamente al correspondiente isómero
anti más estable en el transcurso de la reacción, por ejem-
 10 plo, en la etapa llamada de activación del compuesto (III)
 de modo que el compuesto isomerizado, es decir el isómero
anti correspondiente al compuesto objeto del invento (I)
 pueda producirse como un compuesto objeto del invento.

15 Por consiguiente, con el fin de obtener el com-
 puesto objeto del invento (I), es decir el isómero sin
 selectivamente y con alto rendimiento, es necesario em-
 plear el compuesto de partida (III), es decir el isómero
sin y seleccionar una condición de reacción adecuada. Es
 decir, el compuesto objeto del invento (I), es decir el
 20 isómero sin puede obtenerse selectivamente y con alto ren-
 dimiento realizando la reacción, por ejemplo, en presencia
 de un reactivo de Vilsmeier como se ha mencionado antes,
 etc, y en condiciones aproximadamente neutras.

25 Especialmente, en caso en el que se emplee el
 compuesto de partida (III) en el que R¹ es un grupo de la
 fórmula: $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{N})=\text{C}(\text{S})$ el compuesto objeto del invento (I),
 es decir el isómero sin puede obtenerse selectivamente y
 con alto rendimiento realizando la presente reacción del
 compuesto de partida correspondiente (III), es decir el
 30

1 isómero sin con el compuesto (II), por ejemplo, en presen-
cia de un reactivo de Vilsmeier producido por la reacción
de dimetilformamida con oxiclорuro de fósforo y en condi-
5 ciones aproximadamente neutras. Y en este caso, ha de obser-
varse que pueden alcanzarse resultados particularmente bue-
nos realizando la reacción en presencia de más de dos equi-
valentes molares de oxiclорuro de fósforo por cada canti-
dad de dicho compuesto de partida (III), es decir el isóme-
ro sin y la dimetilformamida como se muestra en los Ejem-
10 plos de trabajo. Además, en este caso, ha de observarse tam-
bién que pueden alcanzarse buenos resultados realizando una
etapa de activación del compuesto de partida (III), es de-
cir el isómero sin en presencia de un compuesto de sililo
[por ejemplo bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsilil
15 acetamida, etc.] y similares.

Respecto a la reacción del compuesto (II) con el
compuesto (III), ha de observarse que;
cuando el compuesto (II) en el que R^4 es un grupo carbamoil-
oximetilo que tiene un grupo acilo se emplea como compues-
20 to de partida, puede obtenerse ocasionalmente bien el com-
puesto objeto del invento (I) en el que R^4 es un grupo car-
bamoiloximetilo que tiene un grupo acilo o un grupo carba-
moiloximetilo libre de acuerdo con las condiciones de reac-
ción;
25 cuando el compuesto (II) en el que R^4 es un grupo hidroxim-
etilo se emplea como compuesto de partida, puede obtener-
se ocasionalmente el compuesto objeto del invento (I) en
el que R^3 y R^4 están unidos formando $-COOCH_2-$;
y además el grupo carboxi protegido o sus sales en el com-
30 puesto (II) puede convertirse en un grupo carboxi libre;

1 en el transcurso de la reacción o en el tratamiento poste-
rior. Estos casos se incluyen también dentro del alcance
del presente invento.

5 Como es evidente de la explicación que se ha es-
tablecido anteriormente, ha de entenderse que el procedi-
miento 1 es un método fundamental y el más ventajoso para
preparar el compuesto objeto del invento (I), es decir el
isómero sin.

Procedimiento 2

10 El compuesto objeto del invento (I_a) o una de
sus sales puede prepararse sometiendo el compuesto (IV) o
una de sus sales a una reacción de eliminación del grupo
protector del amino o imino.

15 La sal del compuesto (IV) adecuada puede incluir
una sal de metal, una sal de amonio, una sal de amina or-
gánica y similares como se ha mencionado antes.

20 La presente reacción de eliminación se lleva a
cabo de acuerdo con un método convencional tal como hidró-
lisis; reducción; un método que hace reaccionar el compues-
to (IV) en el que el grupo protector es un grupo acilo con
un agente iminohalogenante y a continuación con un agente
iminoeterificante y, si es necesario, someter el compuesto
resultante a hidrólisis; o similar. La hidrólisis puede in-
cluir un método que emplea un ácido o base o hidrazina y
similares. Estos métodos pueden seleccionarse dependiendo
25 de la clase de grupos protectores que han de eliminarse.

30 Entre estos métodos, la hidrólisis que emplea un
ácido es uno de los métodos común y preferido para eliminar
los grupos protectores tal como alcoxicarbonilo sustituido
o no sustituido (por ejemplo t-pentiloxicarbonilo, etc),

1 alcanoilo (por ejemplo, formilo, etc), cicloalcoxicarboni-
lo, aralcoxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ejem-
plo benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, etc),
feniltio sustituido, aralcoilideno sustituido, alcoholideno
5 sustituido, cicloalcoilideno sustituido o similares. El áci-
do adecuado puede incluir un ácido orgánico o inorgánico,
por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido
bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídri-
co y similares, y el ácido preferido es un ácido que puede
10 eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción por una for-
ma convencional tal como destilación a presión reducida, por
ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clor-
hídrico, etc. El ácido adecuado para la reacción puede se-
leccionarse de acuerdo con la clase de grupo protector que
15 ha de eliminarse. Cuando la reacción de eliminación se rea-
liza con el ácido, puede llevarse a cabo en presencia o au-
sencia de un disolvente. Un disolvente adecuado puede in-
cluir un disolvente orgánico, agua o un disolvente mixto
de ellos. Cuando se emplea ácido trifluoroacético, la reac-
20 ción de eliminación puede llevarse a cabo preferiblemente
en presencia de anisol.

La hidrólisis que emplea hidrazina se aplica co-
munmente para eliminar el grupo protector, por ejemplo, suc-
cinilo o ftaloilo.

25 La hidrólisis con una base se aplica preferible-
mente para eliminar el grupo acilo, por ejemplo, haloalca-
noilo (por ejemplo, trifluoroacetilo, etc). La base adecua-
da puede incluir, por ejemplo, una base inorgánica tal como
un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de
30 sodio, hidróxido de potasio, etc.), un hidróxido de un me-

1 tal alcalino-térreo (por ejemplo hidróxido de magnesio, hi-
dróxido de calcio, etc), carbonato de metal alcalino (por
ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc),
carbonato de metal alcalino-térreo (por ejemplo, carbonato
5 de magnesio, carbonato de calcio, etc), bicarbonato de me-
tal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbo-
nato de potasio, etc), acetato de metal alcalino (por ejem-
plo, acetato de sodio, acetato de potasio, etc), fosfato
de metal alcalino-térreo (por ejemplo, fosfato de magnesio,
10 fosfato de calcio, etc), hidrógeno-fosfato de metal alca-
lino (por ejemplo hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fos-
fato dipotásico, etc), o similares, y una base orgánica
tal como trialcohilamina (por ejemplo, trimetilamina, trie-
tilamina, etc), picolina, N-metil-pirrolidina, N-metilmor-
15 folina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno; 1,4-diazabici-
clo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5 o
similares. La hidrólisis que emplea una base se lleva a ca-
bo en agua o un disolvente orgánico hidrófilo o una mezcla
de ellos.

20 Entre los grupos protectores, el grupo acilo pue-
de eliminarse generalmente por hidrólisis como se ha mencio-
nado antes o por otra hidrólisis convencional. En el caso
de que el grupo acilo sea alcóxicarbonilo sustituido con
halógeno u 8-quinolinoxicarbonilo, se eliminan tratando con
25 un metal pesado tal como cobre, zinc o similares.

La eliminación reductora se aplica generalmente
para eliminar el grupo protector, por ejemplo, haloalcoxi-
carbonilo (por ejemplo, tricloroetoxicarbonilo, etc), aral-
coxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, ben-
30 ciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido etc), 2-piri

1 dimetoxicarbonilo, etc. La reducción adecuada puede in-
cluir, por ejemplo, la reducción con un borohidruro de me-
tal alcalino (por ejemplo, borohidruro de sodio, etc) y si-
milares.

5 El agente de iminohalogenación adecuado empleado
en un método como se ha mencionado antes puede incluir tri-
cloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de
fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo,
cloruro de tionilo, fosgeno y similares. La temperatura
10 de reacción no es crítica, y la reacción se lleva a cabo
generalmente a temperatura ambiente o con enfriamiento. El
agente de iminoeterificación adecuado que reacciona con el
producto de reacción así obtenido puede incluir un alcohol,
alcóxido de metal y similares. El alcohol adecuado puede
15 incluir alcanol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol,
isopropanol, butanol, t-butanol, etc) que puede estar sus-
tituido con alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi,
isopropoxi, butoxi, etc). El alcóxido de metal adecuado
puede incluir alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, al-
cóxido de sodio, alcóxido de potasio, etc), alcóxido de
20 metal alcalino-térreo (por ejemplo alcóxido de calcio, al-
cóxido de bario, etc) y similares. La temperatura de reac-
ción no es crítica y la reacción se lleva a cabo con en-
friamiento o a temperatura ambiente.

25 El producto así obtenido, se somete, si es nece-
sario, a hidrólisis. La hidrólisis puede llevarse a cabo
fácilmente vertiendo la mezcla de reacción obtenida antes
sobre el agua, pero al agua puede añadirse previamente un
disolvente hidrófilo (por ejemplo, metanol, etanol, etc),
30 una base (por ejemplo, bicarbonato de metal alcalino, tri

1 alcoholamina, etc) o un ácido (por ejemplo ácido clorhídri-
co diluido, ácido acético, etc).

La temperatura de reacción no es crítica y puede
seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la clase del
5 grupo protector del grupo amino y el método de eliminación
que se ha mencionado antes, y la reacción presente se lle-
va a cabo preferiblemente en unas condiciones suaves tal
como con enfriamiento, a temperatura ambiente o a tempera-
tura ligeramente elevada.

10 El presente invento incluye, dentro de su alcan-
ce, los casos en que el grupo protegido se transforma en
el grupo carboxi libre; que cuando se emplea como compues-
to de partida el compuesto (IV) en el que R^4 es un grupo
carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo, puede obtener-
15 se ocasionalmente bien el compuesto objeto del invento (I_a)
en el que R^4 es un grupo carbamoiloximetilo que tiene un
grupo acilo o un grupo carbamoiloximetilo libre de acuerdo
con las condiciones de reacción; y que cuando el compuesto
(IV) en el que R^4 es un grupo aciloximetilo se emplea como
20 compuesto de partida, puede obtenerse ocasionalmente el
compuesto objeto del invento (I_a) en el que R^3 y R^4 están
unidos formando $-COOCH_2-$ de acuerdo con las condiciones de
reacción en el transcurso de la reacción o en un tratamien-
to posterior.

25 Procedimiento 3

El compuesto objeto del invento (I_b) o una de
sus sales pueden prepararse por acilación del grupo hidro-
xi del compuesto (V) o una de sus sales.

La sal del compuesto (V) adecuada puede referir-
30 se también a una de las puestas de ejemplo para el compues

1 to (IV).

El agente de acilación que ha de emplearse para la reacción presente puede incluir un ácido carboxílico alifático, aromático y heterocíclico, y el ácido sulfónico correspondiente y el tio-ácido que tiene el grupo acilo antes citado como sus restos acilo, y los derivados reactivos de los ácidos antes mencionados. El derivado reactivo adecuado de los ácidos antes mencionados pueden incluir un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y similares. Ejemplo adecuado puede ser un cloruro de ácido; una azida de ácido; un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (por ejemplo, ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc), ácido dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcarbónico, ácido carboxílico alifático (por ejemplo, ácido pivélico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, o ácido tricloroacético, etc), o ácido carboxílico aromático (por ejemplo, ácido benzoico, etc); un anhídrido de ácido simétrico; una amida activada con imidazol, imidazol sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado [por ejemplo, éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetiliminometílico ($(\text{CH}_3)_2\overset{\dagger}{\text{N}} = \text{CH}-$), éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster tricloro fenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesil-fenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster

1 piperídilico, tioéster 8-quinoleínico 7, o un éster con
N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hi-
droxisuccinimida, N-hidroxiftalimida o 1-hidroxi-6-cloro-
-1H-benzotriazol y similares. Estos derivados reactivos
5 pueden seleccionarse opcionalmente entre ellos de acuerdo
con la clase de agente de acilación que ha de emplearse.

El agente de acilación puede incluir además iso-
cianato o isotiocianato alifático, aromático o heterocícli-
co (por ejemplo, isocianato de metilo, isocianato de feni-
10 lo, isocianato de tricloroacetilo, isotiocianato de metilo
etc) y haloformiato (por ejemplo, cloroformiato de etilo,
cloroformiato de bencilo, etc). En este caso, por ejemplo
cuando se emplea isocianato de tricloroacetilo como agente
de acilación, el grupo tricloroacetilcarbamoilo se intro-
15 duce como un grupo acilo y dicho grupo puede convertirse
en un grupo carbamoilo tratándolo con una base, y cuando
se emplea cloroformiato de etilo como agente de acilación,
se introduce un grupo etoxicarbonilo como grupo acilo.

La presente reacción se lleva a cabo de acuerdo
20 con condiciones de reacción similares a las de la reacción
antes citada del compuesto (II) con el compuesto (III), y
se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base.
En la reacción del compuesto (V) con un agente de acila-
ción, el grupo carboxi protegido o las sales del compuesto
25 (V) pueden convertirse en un grupo carboxi libre en el
transcurso de la reacción o en un tratamiento posterior;
y cuando el compuesto (V) en el que R⁴ es un grupo carba-
moiloximetilo que tiene un grupo acilo se emplea como com-
puesto de partida, puede obtenerse ocasionalmente bien el
30 compuesto objeto del invento (I_b) en el que R⁴ es un grupo

1 carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo o bien un grupo
carbamoiloximetilo libre de acuerdo con las condiciones de
reacción en el transcurso de la reacción o en un tratamien-
to posterior. Estos casos se incluyen también dentro del al-
5 cance del presente invento.

Procedimiento 4

El compuesto objeto del invento (I_c) o una de sus
sales pueden prepararse sometiendo el compuesto (V_a) o una
de sus sales a una reacción de eliminación del grupo protec-
10 tor del carboxi.

La sal adecuada del compuesto (V_a) puede referir-
se a las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

La presente reacción de eliminación se lleva a ca-
bo de acuerdo con un método convencional tal como hidrólisis
15 o similares. La hidrólisis puede incluir un método que em-
plea un ácido o base y similares. Estos métodos pueden se-
leccionarse dependiendo de la clase de grupos protectores
que han de eliminarse.

La hidrólisis que emplea un ácido es uno de los
20 métodos más comunes y preferidos para eliminar los grupos
protectores tales como fenil-alcohol inferior, fenil-al-
cohol inferior sustituido, alcohol inferior, alcohol in-
ferior sustituido o similares. El ácido adecuado puede in-
cluir ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido fórmico,
25 ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido
p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y similares. La pre-
sente reacción puede llevarse a cabo en presencia de anisol.
El ácido adecuado para la reacción puede seleccionarse de
acuerdo con el grupo protector que ha de eliminarse y otros
30 factores.

1 La hidrólisis que emplea un ácido puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente, tal como un disolvente orgánico, agua o una mezcla de dichos disolventes.

5 La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la clase del grupo protector y el método de eliminación, y la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en unas condiciones suaves tales como con enfriamiento, a temperatura ambiente o ligero calentamiento.

10 El presente invento incluye, dentro de su alcance, los casos en que el grupo carboxi protegido para R^3 se transforme en el grupo carboxi libre; que el grupo amino protegido se transforma en el grupo amino libre, que el grupo imino protegido se transforma en el grupo imino libre; que el grupo aciloxi se transforma en el grupo hidroxil; y/o que el grupo carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo se transforma en el grupo carbamoiloximetilo libre; durante la reacción o en un tratamiento posterior en la reacción presente.

20 Procedimiento 5

El compuesto objeto del presente invento (I_d) o una de sus sales puede prepararse sometiendo el compuesto (V_b) o una de sus sales a una reacción de eliminación del grupo protector del amino.

25 La sal adecuada del compuesto (V_b) puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

La presente reacción de eliminación puede incluir un método de eliminación que emplea una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc),

30

1 un bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato
de sodio, bicarbonato de potasio, etc), o carbonato de me-
tal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato
de potasio, etc), una base orgánica tal como un alcóxido
5 de metal alcalino (por ejemplo metóxido de sodio, etóxido
de sodio, etc), una trialcohilamina (por ejemplo, trimetil-
amina, trietilamina, etc), trietanolamina, N,N-dimetilanili-
na, N,N-dimetilbencilamina, N-metilmorfolina o piridina; y
una reacción de eliminación que emplea alúmina básica, re-
10 sina de intercambio iónico básica, ácido (por ejemplo, áci-
do trifluoroacético, anisol, etc). La presente reacción de
eliminación se lleva a cabo generalmente en agua, un disol-
vente hidrófilo o una mezcla de ellos. La temperatura de
reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo prefe-
15 riblemente a temperatura ambiente o con enfriamiento.

El presente invento, incluye, dentro de su alcan-
ce, los casos en que el grupo carboxi protegido o sus sa-
les en el compuesto (V_p) pueden convertirse en un grupo car-
boxi libre, y que el grupo amino y/o imino protegidos pue-
den convertirse en el grupo amino y/o imino libres, respec-
20 tivamente en el transcurso de la reacción o en un tratamien-
to posterior.

Procedimiento 6:

El compuesto objeto del invento (I_e) o una de sus
25 sales puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto
(V_c) o una de sus sales con el compuesto (V_d) o su derivado
reactivo en el grupo mercapto.

La sal adecuada del compuesto (V_c) puede referir-
se a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

30 El derivado reactivo adecuado en el grupo mercap-

1. to del compuesto (V_d) puede incluir una sal metálica tal como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc) o similares.

5 La presente reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitrobenzeno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, dimetilformamida, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción, preferiblemente los que tienen fuertes polaridades. Entre los disolventes, pueden emplearse
10 los disolventes hidrófilos en mezcla con agua, La reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones débilmente básicas o casi neutras. Cuando el compuesto (V_c) y/o el compuesto de tiol (V_d) se emplea en una forma libre, la
15 reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, una base orgánica tal como trialcohilamina, piridina y similares. La temperatura de reacción
20 no es crítica, y la reacción se lleva a cabo generalmente a la temperatura ambiente o con calentamiento. El producto de reacción puede aislarse de la mezcla de reacción por métodos convencionales.

25 La reacción del compuesto (V_c) con el compuesto (V_d) incluye, dentro de su alcance los casos en que el grupo carboxi protegido o sus sales en el compuesto (V_c) puede convertirse en un grupo carboxi libre; que el grupo amino y/o imino protegidos puedan convertirse en un grupo amino y/o imino libres; y que el grupo aciloxi pueda convertirse en el grupo hidroxilo, respectivamente, en el trans-
30

1 curso de la reacción o en un tratamiento posterior.

Procedimiento 7:

5 El compuesto objeto del invento (I_f) o una de sus sales pueden prepararse tratando el compuesto (V_e) o una de sus sales con un ácido.

La sal adecuada del compuesto (V_e) puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

10 El ácido adecuado que ha de emplearse en la presente reacción puede incluir un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, etc.).

15 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, acetona, ácido acético o cualquier otro disolvente que no influya adversamente en la reacción. Entre estos disolventes pueden emplearse los disolventes hidrófilos en mezcla con agua.

20 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo preferiblemente con enfriamiento o calentamiento.

Procedimiento 8:

El compuesto objeto del invento (I_g) o una de sus sales pueden prepararse oxidando el compuesto (V_e) o una de sus sales.

25 El agente oxidante adecuado empleado en la presente reacción puede incluir un reactivo de Jones que es empleado por una combinación de ácido sulfúrico y trióxido de cromo, dióxido de manganeso, un reactivo que es empleado por una combinación de dimetilsulfóxido y N,N-diciclohexilcarbodiimida, etc, y similares.

30

1 La presente reacción se lleva a cabo generalmen-
te en un disolvente tal como agua, acetona, dimetilformami-
da y cualquier otro disolvente que no afecte adversamente
a la reacción. Estos disolventes pueden emplearse en forma
5 de una mezcla.

La temperatura de reacción no es crítica y la
reacción se lleva a cabo preferiblemente con enfriamiento
alrededor de la temperatura ambiente. Los procedimientos
para preparar el compuesto de partida (III) es decir, su
10 isómero sin y su isómero anti empleados como referencia se
explican con detalle como sigue.

(A) Procedimiento de (VI)+(VII) \longrightarrow (VIII) / Esquema (1)

(i) 7

15 El compuesto (VIII) puede prepararse haciendo
reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (VII).

La presente reacción se lleva a cabo generalmen-
te en un disolvente tal como agua, etanol, acetona, éter,
dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no influya
adversamente sobre la presente reacción. La reacción se lle-
20 va a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como
la base inorgánica o una base orgánica como se ha menciona-
do antes. La temperatura de reacción no es crítica y la
reacción se lleva a cabo desde con enfriamiento hasta con
calentamiento en el punto de ebullición del disolvente.

25 (B) Procedimientos de (IX) - (X) / Esquema (1) (ii) 7

y (XXXII) \longrightarrow (XXXIII) / Esquema (6) (ii) 7

Los compuestos (X) y (XXXIII) pueden prepararse
oxidando los compuestos (IX) y (XXXII), respectivamente.

30 La presente reacción de oxidación se realiza por
un método convencional que se aplica para la transformación

1 del llamado grupo nitrilo activado en grupo carbonilo. Es
 decir, la presente oxidación se realiza por un método con-
 vencional tal como oxidación empleando un agente de oxida-
 ción convencional tal como dióxido de selenio, permanganato
 5 de potasio o similares. La presente oxidación se lleva a ca-
 bo generalmente en un disolvente que no influya adversamen-
 te sobre la reacción, por ejemplo, agua, dioxano, piridina,
 tetrahidrofurano y similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la
 10 reacción se lleva a cabo preferiblemente desde con calenta-
 miento suave hasta calentamiento.

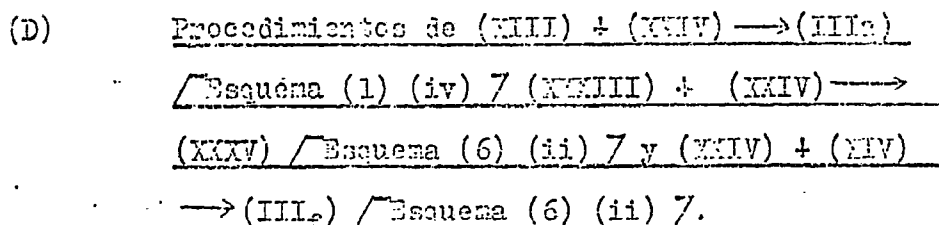
(C) Procedimiento de (XI) —> (XII) / Esquema (1)
(iii) 7

El compuesto (XII) puede prepararse sometiendo el
 15 compuesto (XI) a una reacción de eliminación del grupo de
 ar-alcoholo inferior.

El presente método de eliminación puede incluir
 todos los métodos convencionales empleados en la reacción
 de eliminación del grupo ar-alcoholo inferior, por ejemplo,
 20 hidrólisis, reducción, etc.

La hidrólisis que emplea ácido es uno de los mé-
 todos más preferidos y el ácido que ha de emplearse puede
 incluir un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhíori-
 co, ácido bromhídrico, etc), un ácido orgánico (por ejemplo,
 25 ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc)
 y una de sus mezclas. La presente reacción puede llevarse
 a cabo en un disolvente tal como agua, un disolvente orgá-
 nico o una de sus mezclas o sin disolvente. La temperatura
 de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo pre-
 30 feriblemente desde calentamiento suave hasta calentamiento

1 fuerte.



5 Los compuestos (III_a), (XXV) y (III_f) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XIII), (XXIII) y (XXIV) con el compuesto (XIV) o una de sus sales, respectivamente.

10 La sal del compuesto (XIV) adecuada puede incluir una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, etc), una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, acetato, p-toluensulfonato, etc) y similares.

15 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc), una mezcla de ellos o cualquier otro disolvente que no influya adversamente sobre la presente reacción.

20 La reacción presente, en el caso en que el compuesto (XIV) se emplee en su forma de sal, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc), metal alcalino-térreo (por ejemplo, magnesio, calcio, etc), el hidróxido o carbonato o bicarbonato o similares, y una base orgánica tal como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc), trialcohilamina (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, etc), N,N-dialcohilamina (por ejemplo, N,N-dimetilanilina, etc), N,N-dialcohilbencilami

25

30

1 na (por ejemplo, N,N-dimetilbencilamina, etc), piridina o similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento hasta calentamiento.

En la presente reacción, la mezcla de los isómeros sin y anti del compuesto (III_a), (XXXV) o (III_f) puede obtenerse de acuerdo con las condiciones de reacción etc, y en tal caso ambos isómeros pueden desdoblarse por formas convencionales a partir de la mezcla. Por ejemplo, la mezcla se esterifica primero y los ésteres resultantes se desdoblan, por ejemplo, por cromatografía en cada isómero. Cada isómero desdoblado de los ésteres se hidroliza por un método convencional dando el correspondiente ácido sin-carboxílico o anti-carboxílico.

Con el fin de obtener el isómero sin del compuesto (III_a), (XXXV) o (III_f) selectivamente y con elevado rendimiento la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones casi neutras.

20 (E) Procedimientos de (XV) → (XVI) / Esquema (2)
(i) 7 y (XXXIV) → (XXXVI) / Esquema (6) (ii) 7.

Los compuestos (XVI) y (XXXVI) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XV) y (XXXIV) con hidroxilamina o una de sus sales, respectivamente.

25 La sal adecuada de la hidroxilamina puede referirse a las puestas como ejemplo para el compuesto (XIV).

Las condiciones de reacción de la presente reacción pueden referirse también a una de las puestas como ejemplo para los procedimientos de (XIII) + (XIV) → (III_a), (XXXIII) + (XIV) → (XXXV) y (XXXIV) + (XIV) → (III_f)

30

1 como se ha mencionado anteriormente en (D).

(F) Procedimientos de (XVII) \longrightarrow (XVIII) / Esquema
(2) (ii) 7, (XXIV) \longrightarrow (XXV) / Esquema (4)
(ii) 7 (XXVI) \longrightarrow (XXVII) / Esquema (5) 7 y
5 (XXXVII) \longrightarrow (XXXVIII) / Esquema (6) (iii) 7.

Los compuestos (XVIII), (XXV), (XXVII) y
(XXXVIII) pueden prepararse alcoholando los compuestos
(XVII), (XXIV), (XXVI) y (XXXVII), respectivamente.

10 El agente de alcoholación que ha de emplearse en
la presente reacción de alcoholación puede incluir sulfato
de di-alcoholo inferior (por ejemplo, sulfato de dimetilo,
sulfato de dietilo, etc), diazo-alcano inferior (por ejem-
plo, diazometano, diazoetano, etc), haluro de alcoholo in-
ferior (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo,
15 etc), sulfonato de alcoholo inferior (por ejemplo, p-toluen
sulfonato de metilo, etc) y similares.

La relación que emplea sulfato de di-alcoholo in-
ferior, haluro de alcoholo inferior o sulfonato de alcoholo
inferior se lleva a cabo generalmente en un disolvente
20 tal como agua, acetona, etanol, éter, dimetilformamida o
cualquier otro disolvente que no influya adversamente so-
bre la reacción.

La presente reacción se lleva a cabo preferible-
mente en presencia de una base tal como una base inorgáni-
ca o una base orgánica como se ha mencionado antes.
25

La temperatura de reacción no es crítica y la
reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento
hasta calentamiento alrededor del punto de ebullición del
disolvente.

30 La reacción que emplea diazoalcano se lleva a ca-

1 bo generalmente en un disolvente tal como éter, tetrahidro
furano o similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la
reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento o
5 a temperatura ambiente.

(G) Procedimientos de (XVIII) \longrightarrow (III_b) / Esquema (2)
(ii) 7 y (XXXVIII) \longrightarrow (III_g) / Esquema (6) (iii) 7.

Los compuestos (III_b) y (III_g) pueden prepararse
sometiendo los compuestos (XVIII) y (XXXVIII) a hidrólisis,
10 respectivamente.

La hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en
presencia de una base o un ácido. La base adecuada puede in-
cluir una base inorgánica y una base orgánica tal como un
metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc), un metal
15 alcalino-térreo (por ejemplo, magnesio, calcio, etc), hidró-
xido o carbonato o bicarbonato, trialcohilamina (por ejem-
plo, trimetilamina, trietilamina, etc), picolina, 1,5-diaza-
biciclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]octano,
1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5, o similares.

20 El ácido adecuado puede incluir un ácido orgánico
(por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propióni-
co, ácido trifluoroacético, etc) y un ácido inorgánico (por
ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfú-
rico, etc).

25 La reacción se lleva a cabo generalmente en un
disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo metanol,
etanol, etc), una mezcla de ellos o cualquier otro disolven-
te que no influya adversamente sobre la reacción. Una base
o ácido líquidos puede emplearse también como disolvente.

30 La temperatura de reacción no es crítica y la

1 reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento a calentamiento suave.

(H) Procedimiento de (XIX) \longrightarrow (III_c) / Esquema (3)7

5 El compuesto (III_c) puede prepararse sometiendo el compuesto (XIX) a acilación.

El agente de acilación que ha de emplearse para la reacción presente y las condiciones de reacción de la reacción presente puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el procedimiento 3.

10 (I) Procedimiento de (XX) \longrightarrow (XXI) / Esquema (4)

(i) 7

El compuesto (XXI) puede prepararse sometiendo el compuesto (XX) a nitrosación.

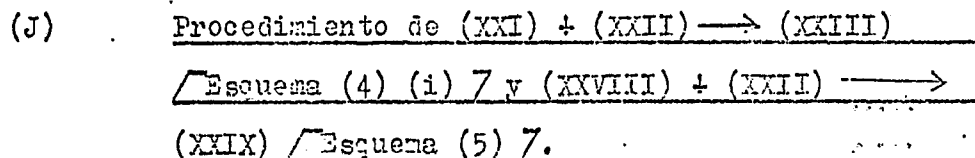
15 El agente de nitrosación que ha de emplearse para la reacción presente puede incluir un agente convencional que proporcione un compuesto C-nitroso haciéndolo reaccionar con el grupo metileno activado, tal como ácido nítrico, nitruro de metal alcalino (por ejemplo nitrito de sodio, etc), nitrito de alcohol inferior (por ejemplo nitrito de isopentilo, nitrito de t-butilo, etc) o similares.

20 En el caso en que se empleen las sales del ácido nítrico como agente de nitrosación, la presente reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un ácido tal como un ácido inorgánico o un ácido orgánico (por ejemplo, 25 ácido clorhídrico, ácido acético, etc). En el caso de que se emplee el éster del ácido nítrico, la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte tal como un alcóxido de metal alcalino o similares.

30 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, ácido acético, benceno, al-

1 alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, etc) u otro cualquier disolvente que no influya adversamente sobre la reacción.

5 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento o a temperatura ambiente.



10 Los compuestos (XXIII) y (XXIX) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XXI) y (XXVIII) con el compuesto (XXII), respectivamente.

15 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc), benceno, dimetilacetamida, dimetilformamida, tetrahidrofurano, una de sus mezclas o cualquier otro disolvente que no influya adversamente sobre la reacción.

20 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo desde la temperatura ambiente hasta calentamiento fuerte alrededor del punto de ebullición del disolvente.

25 Con el fin de obtener el isómero sin del compuesto (XXIII) o (XXIX) selectivamente y con alto rendimiento, es necesario emplear el isómero sin del compuesto de partida (XXI) o (XXVIII) y la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en condición casi neutra en presencia de una base como se ha mencionado antes. El ejemplo preferido de base puede ser una base débil tal como acetato de metal alcalino, (por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, etc), bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bi-

30

1 carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc), carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc) o similares.

5 (K) Procedimientos de (XXIII) \longrightarrow (XXIII_a) / Esquema (4) (i) 7, (XXV) \longrightarrow (III_d) / Esquema (4) (ii) 7, (XXIX) \longrightarrow (III_e) / Esquema (5) 7, (XXXIII) \longrightarrow (XXXIV) / Esquema (6) (ii) 7 y (XXIV) \longrightarrow (III_f) / Esquema (6) (ii) 7.

10 Los compuestos (XXIII_a), (III_d), (III_e), (XXXIV) y (III_f) pueden prepararse sometiendo los compuestos (XXIII), (XXV), (XXIX), (XXXIII) y (XXXV) a una reacción de eliminación del grupo protector del grupo carboxi, respectivamente.

15 En la presente reacción de eliminación, pueden aplicarse métodos convencionales empleados en la reacción de eliminación del carboxi protegido, por ejemplo hidrólisis, etc. Cuando el grupo protector es un éster, puede eliminarse por hidrólisis.

20 La presente hidrólisis se lleva a cabo de acuerdo con formas similares a las de los procedimientos (XVIII) \longrightarrow (III_b) y (XXXVIII) - (III_g) como se ha mencionado antes en (G).

(L) Procedimiento de (XXVII) \longrightarrow (XXVIII) / Esquema (5) 7.

25 El compuesto (XXVIII) puede prepararse por halogenación del compuesto (XXVII).

30 El agente de halogenación que ha de emplearse en la reacción presente puede incluir un agente de halogenación convencional empleado en halogenación del llamado grupo metileno activado tal como halógeno (por ejemplo, bromo,

1. cloro, etc), haluro de sulfurilo (por ejemplo, cloruro de
 sulfurilo, etc), hipohalito (por ejemplo, ácido hipocloro-
 so, ácido hipobromoso, hipoclorito de sodio, etc), N-imida-
 -halogenada (por ejemplo N-bromosuccinimida, N-bromocoftali-
 5 mida, N-clorosuccinimida, etc) y similares.

La presente reacción se lleva a cabo generalmente
 en un disolvente tal como un ácido orgánico (por ejemplo,
 ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc), te-
 tracloruro de carbono o cualquier otro disolvente que no
 10 influya adversamente sobre la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la
 reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento, a
 temperatura ambiente, con calentamiento suave o calenta-
 miento fuerte.

15 (M) Procedimientos de (XXX) \rightarrow (XXXI) / Esquema (6)
(i) 7 y (XXXIX) \rightarrow (III_h) / Esquema (7) 7.

El compuesto (XXXI) puede prepararse haciendo
 reaccionar el compuesto (30) o su derivado reactivo en el
 grupo amino o una de sus sales con un agente protector de
 20 amino y el compuesto (III_h) puede prepararse haciendo reac-
 cionar el compuesto (XXXIX) o su derivado reactivo en el
 grupo amino o una de sus sales con un agente protector de
 amino.

25 El derivado reactivo adecuado en el grupo amino
 del compuesto (XXX) o (XXXI) y la sal adecuada del compues-
 to (XXX) o (XXXIX) puede incluir los mismos que se han ilus-
 trado en las explicaciones del derivado reactivo en el gru-
 po amino del compuesto (II) y la sal del compuesto (II),
 respectivamente.

30 El agente protector de amino adecuado puede in-

1 oluir agente de acilación que puede incluir un ácido carbo-
 xílico alifático, aromático y heterocíclico, y el ácido
 sulfónico, éster del ácido halofórmico, éster del ácido
 5 isociánico correspondientes y ácido carbámico y su tioáci-
 do correspondiente, y el derivado reactivo de los ácidos
 anteriores.

 El derivado reactivo adecuado de los ácidos an-
 teriores puede incluir los mismos que se ilustran en la
 explicación del procedimiento 3. El ejemplo del grupo pro-
 10 tector (por ejemplo grupo acilo) que ha de introducirse
 en el grupo amino en el compuesto (XXIX) o (XXXIX) por el
 agente protector de amino anterior (por ejemplo, agente
 de acilación) puede ser el mismo grupo protector (por ejem-
 plo, el grupo acilo) que se ha ilustrado en la explicación
 15 del resto del grupo protector (por ejemplo, resto acilo)
 en el término "acilamino".

 La reacción de protección del grupo amino presen-
 te se lleva a cabo de forma similar a como se ha ilustrado
 en la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III)
 20 (Procedimiento 1).

(N) Procedimiento de (XXIII_b) → (XXXIII) / Esquema
(6) (ii) 7.

 El compuesto (XXXIII) puede prepararse sometiendo
 el compuesto (XXIII_b) a hidrólisis.

25 La hidrólisis presente se lleva a cabo en presen-
 cia de bisulfito de metal alcalino (por ejemplo bisulfito
 de sodio, etc), tricloruro de titanio, ácido inorgánico u
 orgánico tal como ácido hidrácido (por ejemplo, ácido clor-
 hídrico, ácido bromhídrico, etc), ácido fórmico, ácido ni-
 30 troso y similares. El ácido hidrácido se emplea preferible-

1 mente en combinación con aldehído (por ejemplo, formaldehído, etc).

5 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, alcohol acuoso (por ejemplo, metanol acuoso, etanol acuoso, etc), agua-ácido acético o cualquier otro disolvente que no influya adversamente a la reacción.

10 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente a la temperatura ambiente, con calentamiento suave o con calentamiento fuerte.

En la presente reacción, el grupo carboxi protegido puede transformarse ocasionalmente en el grupo carboxi libre. Este caso está también incluido en el alcance del presente invento.

15 En las reacciones antes mencionadas y/o el tratamiento posterior de la reacción del presente invento, los isómeros tautómeros antes mencionados pueden transformarse ocasionalmente en otros isómeros tautómeros en cuyo caso se incluyen también dentro del alcance del presente invento.

20 En caso que el compuesto objeto del invento (I) se obtenga en forma del ácido libre en la posición 4 y/o en caso que el compuesto objeto del invento (I) tenga un grupo amino libre, puede transformarse en su sal farmacéuticamente aceptable como se ha mencionado antes por un método convencional.

25 El compuesto objeto del invento (I) y su sal farmacéuticamente aceptable del presente invento son compuestos nuevos que presentan una actividad antibacteriana elevada, inhibiendo el desarrollo de una amplia variedad de microorganismos patógenos incluyendo las bacterias gram-positivas

30

1 y gram-negativas y son útiles como agentes antibacterianos. Particularmente, ha de observarse que el compuesto objeto del invento (I), es decir el isómero sin tiene actividades antibacterianas mucho mayores que el correspondiente isómero anti del compuesto (I), y por consiguiente el compuesto objeto del invento (I), es decir el isómero sin se caracteriza por ser mucho más superior que el correspondiente isómero anti en valor terapéutico.

Ahora, con el fin de mostrar la utilidad del compuesto objeto del invento (I), con vistas algunos compuestos representativos de este invento, se muestran los datos de ensayos en la actividad antibacteriana in vitro, los datos de ensayos in vivo, es decir, el efecto protector, frente a las infecciones experimentales y la toxicidad aguda a continuación. Adicionalmente, también se muestran los datos de ensayos comparativos en actividades antibacterianas in vitro con relación al isómero anti correspondiente al compuesto objeto del invento (I), por motivos de referencia, a continuación.

20 Compuestos de ensayo

- (1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-carbamiloilometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- (2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 25 (3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).
- (4) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico
- 30

- 1 (isómero sin).
(5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 (6) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
(7) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-
- 10 -carboxílico (isómero anti).
(8) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin).
(9) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero anti).
- 15 (10) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
(11) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-
- 20 -4-carboxílico (isómero anti).
(12) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin).
(13) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero
- 25 sin).
(14) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
(15) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 30

- 1 (16) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- (17) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) acetamido]-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 (18) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-carbamoiloximetil-5-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

1. Actividad antibacteriana in vitro:Método de ensayo

Se determinó la actividad antibacteriana in vitro por el método de dilución doble en placa de agar como se describe a continuación.

15

Un ciclo completo de un cultivo de una noche completa de cada cepa de ensayo en un caldo de Trypticase-soja (10^8 células viables por ml) se pasó sobre agar en infusión de corazón (HI-agar) que contenía concentraciones graduadas de los antibióticos, y la concentración inhibidora mínima (CIM) se expresó en términos de μ /ml después de incubación a 37°C durante 20 horas.

20

Resultados de ensayo

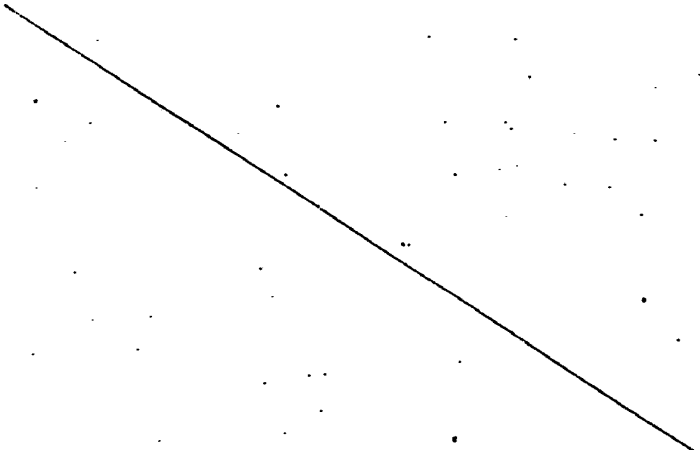
acterias en ensayo	C I M (μ E/ml)																	
	Compuostos de ensayo																	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)
scherrichia 011 IHT JC-2	1,56	1,56	50	3,13	12,5	0,20	12,5	0,10	3,13	0,78	12,5	1,56	1,56	0,10	0,78	0,39	0,20	3,13
ebsiella eunoniae 17	0,39	0,39	6,25	0,78	0,78	0,10	6,25	0,10	1,56	1,56	3,13	1,56	0,05	0,20	0,05	0,10	0,20	0,05
rotens mi- abilis 25	0,78	0,78	25	0,78	1,56	0,10	3,13	0,05	0,78	0,39	3,13	0,78	0,025	0,10	0,10	0,39	0,39	0,025

1 Como se ve claramente de los resultados de ensa-
yo anteriores, los compuestos objeto del presente invento
(I), es decir los isómeros sin tienen mucha mayor activi-
dad antibacteriana cuando se comparan con sus isómeros anti
5 correspondientes.

2. Efecto protector frente a las infecciones experi-
mentales en ratones:

Método de ensayo

 Ratones de la raza ICR machos de cuatro semanas,
10 que pesaban cada uno 20-23 g se emplearon en grupos de ocho
 ratones. Las bacterias de ensayo se cultivaron toda la no-
che a 37°C en HI-agar y luego se pusieron en suspensión
en solución al 2,5-5% de mucina para obtener la suspensión
15 correspondiente para cada célula enfrentada. Los ratones
se inocularon intraperitonealmente con 0,5 ml de la suspen-
sión. Una solución que contenía cada uno de los compuestos
de ensayo se proporcionó subcutáneamente a los ratones en
diversas dosis una hora después del enfrentamiento. Los va-
lores de la DE_{50} se calcularon a partir del número de rato-
20 nes supervivientes para cada dosificación después de una
semana de observación.



Resultados de ensayo

Efecto protector frente a infecciones experimentales en ratones

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada (μ g/ml)										DE ₅₀ (S. C.) (mg / ratón)						
		Células viables/ml		Compuestos de ensayo					Compuestos de ensayo									
		(8)	(14)	(5)	(4)	CET*	(8)	(14)	(5)	(4)	CET							
Escherichia coli 29	6x10 ⁶	10 ⁸	0,2	≤0,03	0,78	0,78	12,5											
		10 ⁶	≤0,03	≤0,03	0,39	0,78	3,13	<0,005	<0,005	0,081	0,111	1.402						

* CET: ácido 7-(2-tienil)acetamidocetalo esporádico

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada (μ g/ml)						DE ₅₀ (S. C.) (mg/ratón)										
		Células viables/ml		Compuestos de ensayo				Compuestos de ensayo		Cefuroxima								
		(13)	(12)	(13)	(12)	Cefuroxima	(13)	(12)	Cefuroxima	(13)	(12)							
Serratia marcesens 4	1,0x10 ⁶	10 ⁸	25	200	400													
		10 ⁶	≤0,025	6,25	50		<0,156	0,018	4.329									

* Cefuroxima: ácido 7-[2-metoximidino-2-(2-furil)acetamido]-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada (µg/ml)		DE ₅₀ (S.C.) (mg/ratón)	
		Células viables/ml	Compuestos de ensayo (6)	Compuestos de ensayo (6)	Compuestos de ensayo
Escherichia coli 100	3,5x10 ⁴	10 ⁸	1,56	12,5	0,023
		10 ⁶	0,2	12,5	

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada (µg/ml)			DE ₅₀ (S. C.) (mg/ratón)			
		Células viables/ml	Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo			
			(2)	(1)	CEZ Na ^M	(2)	(1)	CEZ Na
Escherichia coli 29	5,5 x 10 ⁵	10 ⁸	0,78	0,39	3,13	0,386	0,079	0,102
		10 ⁶	≤0,1	0,2	0,78			

CEZ No: 7-2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido-7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tiometil-3-
-cefem-4-carboxilato de sodio.

1 3. Toxicidad aguda en ratones:

Se emplearon en grupos de 10 ratones las mismas razas de ratones que las de los ensayos de protección antes citados contra las infecciones experimentales. El compuesto del ensayo (8) (2 g) se administró intravenosamente a dichos ratones. Todos los ratones sobrevivieron sin mostrar ningún desorden después de una semana de observación.

Para administración terapéutica, el compuesto objeto del presente invento (I) se emplea en forma de preparación farmacéutica convencional que contiene dicho compuesto, como un ingrediente activo, mezclado con vehículos farmacéuticamente aceptables tales como un sólido orgánico o inorgánico o un excipiente líquido que es adecuado para administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida, tales como cápsula, tableta, gragea, unguento o supositorio, o en forma líquida tal como solución, suspensión o emulsión. Si es necesario, puede incluirse en las preparaciones anteriores sustancias auxiliares, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, tampones y otros aditivos comúnmente empleados.

Aunque la dosificación de los compuestos puede variar y depende también de la edad, condiciones del paciente, clase de enfermedad, clase del compuesto (I) que ha de aplicarse, etc, se ha demostrado que una dosis única media de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, y 500 mg del compuesto objeto del presente invento (I) era eficaz en el tratamiento de enfermedades infectadas por bacterias patógenas.

En general, puede administrarse a un paciente cantidades entre 1 mg y aproximadamente 1000 mg o incluso más.

Los ejemplos siguientes se dan con el fin de ilustrar el presente invento:

1 Ejemplo 1

Una suspensión de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il]acetamido-cefalosporánico (isómero sin) (2,76 g) y 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,63 g) en una solución tampón de fosfato de pH 6,4 (50 ml) se ajustó a pH 6,4 con bicarbonato de sodio y se agitó durante 6 horas a 65 a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió y se le añadió acetato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico al 10% y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se trató con carbón vegetal activado y se ajustó a pH 2,7 con ácido clorhídrico al 10% agitando y enfriando con hielo. Se recogieron por filtración los cristales que precipitaron, se lavaron con agua fría y se secaron dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,7 g), p. de f. 185°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150 - 3350, 1770, 1710, 1660, 1630 cm⁻¹

20 Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

ppm	9,61	(1H, d, J=8Hz)
	8,69	(1H, s)
	6,73	(1H, s)
	5,72	(1H, dd, J=4, 8Hz)
25	5,1	(1H, d, J=4Hz)
	4,1	(2H, ABq, J=13Hz)
	3,87	(3H, s)
	3,59	(3H, s)
30	3,65	(2H, s ancho)

1 Ejemplo 2

Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 1.

5 (1) Acido 7- \int 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1710, 1675 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

10 ppm 9,65 (1H, d, J=10Hz)
 7,66 (1H, s)
 5,81 (1H, dd, J=5, 10Hz)
 5,15 (1H, d, J=5Hz)
 4,31 (2H, ABq, J=13Hz)
 15 3,93 (3H, s)
 3,90 (3H, s)
 3,70 (2H, ABq, J=16Hz)
 2,65 (3H, s)

20 (2) Acido 7- \int 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1718, 1675 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

25 ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)
 7,08 (1H, s)
 5,80 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,18 (1H, d, J=5Hz)
 4,34 (2H, ABq, J=13Hz)
 30 3,99 (3H, s)

1 3,96 (3H, s)
 3,72 (2H, ABq, J=17Hz)
 3,66 (3H, s)
 2,98 (3H, s)

5 (3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxilico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3150, 1780, 1710, 1670 cm^{-1}

10 Espectro R.M.N. (δ_6 -DMSO, δ)

ppm 9,84 (1H, d, J=8Hz)
 6,97 (1H, s)
 5,76 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,12 (1H, d, J=5Hz)
 15 4,33 (2H, ABq, J=13Hz)
 3,93 (6H, s)
 3,74 (2H, ABq, J=17Hz)
 2,96 (3H, s)

20 (4) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxilico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1665 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (δ_6 -DMSO, δ)

25 ppm 11,67 (1H, s)
 9,83 (1H, d, J=8Hz)
 6,61 (1H, s)
 5,80 (1H, dd, J=5,5, 8Hz)
 5,17 (1H, d, J=5,5Hz)
 30 4,37 (2H, s ancho)

1

4,00 (3H, s)
 3,96 (3H, s)
 3,75 (2H, s ancho)

5

(5) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3100 - 3300, 1780, 1720, 1675 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

10

ppm 9,90 (1H, d, J=8Hz)

7,00 (1H, s)

6,07-5,63 (2H, m)

5,43 (2H, d, J=8Hz)

5,18 (1H, d, J=5Hz)

15

4,70 (2H, d, J=5Hz)

4,37 (2H, s ancho)

3,98 (3H, s)

3,75 (2H, s ancho)

3,00 (3H, s)

20

(6) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1765, 1600 cm^{-1}

25

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm : 9,51 (1H, d, J=8,5Hz)

7,22 (2H, s ancho)

6,72 (1H, s)

5,59 (1H, dd, J=5, 8,5Hz)

30

5,00 (1H, d, J=5Hz)

1
 4,35 (2H, ABq, J=12Hz)
 3,90 (3H, s)
 3,81 (3H, s)
 3,55 (2H, ABq, J=18Hz)

5 (7) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3400 - 3150, 1770, 1670, 1625 cm^{-1}

10 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm: 9,66 (1H, d, J=8Hz)
 7,34 (2H, s ancho)
 6,76 (1H, s)
 5,78 (2H, dd, J=5, 8Hz)
 5,16 (1H, d, J=5Hz)
 4,40 (2H, ABq, J=14Hz)
 3,85 (3H, s)
 3,70 (2H, ABq, J=17Hz)
 2,68 (3H, s)

20 (8) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3100 - 3400, 1775, 1660, 1625 cm^{-1}

25 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm: 9,70 (1H, d, J=8Hz)
 6,80 (1H, s)
 6,30-5,60 (2H, m)
 5,24 (2H, dd, J=8, 16Hz)
 5,15 (1H, d, J=5Hz)

30

- 1
4,63 (2H, d, J=5Hz)
4,32 (2H, ABq, J=12Hz)
3,94 (3H, s)
3,70 (2H, ABq, J=17Hz)

5 (9) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 146°C. (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

10 3150 - 3400, 1780, 1725, 1680, 1640 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

- ppm 12,58 (1H, s ancho)
9,70 (1H, d, J=8Hz)
9,58 (1H, s)
15 8,50 (1H, s)
7,40 (1H, s)
5,82 (1H, dd, J=5, 8Hz)
5,17 (1H, d, J=5Hz)
4,43 (2H, ABq, J=13Hz)
20 3,88 (3H, s)
3,70 (2H, s ancho)

25 (10) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-acetamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 171 a 173°C. (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 1780, 1720, 1670 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

- ppm 9,65 (1H, d, J=8Hz)
30 7,3 (1H, s)

1	5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,15 (1H, d, J=5Hz)
	4,35 (2H, s ancho)
	3,97 (3H, s)
5	3,9 (3H, s)
	3,75 (2H, s ancho)
	2,15 (3H, s)

(11) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 172 a 175°C. (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1770, 1665 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

15	ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)
	9,63 (1H, s)
	6,95 (1H, s)
	6,8 (2H, m)
	5,82 (1H, dd, J=5, 8Hz)
20	5,22 (1H, d, J=5Hz)
	4,48 (2H, ABq, J=15Hz)
	3,97 (3H, s)
	3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

(12) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1765 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

30	ppm 9,56 (1H, d, J=8Hz)
----	-------------------------

1 6,75 (1H, s)
 5,75 (1H, m)
 5,10 (1H, d, J=4Hz)
 4,58 (2H, s ancho)
 5 4,32 (2H, s ancho)
 3,82 (3H, s)
 3,68 (2H, s ancho)
 3,20 (2H, s ancho)
 2,50 (6H, s)

10 (13) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-etoxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefaem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1775, 1720, 1620, 1660 cm^{-1}

15 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 11,9 (1H, m)
 9,70 (1H, d, J=10Hz)
 9,55 (1H, s)
 7,31 (1H, s)
 20 5,80 (1H, dd, J=5,10Hz)
 4,44 (2H, AB_q, J=16Hz)
 4,22 (2H, q, J=7Hz)
 3,89 (3H, s)
 3,72 (2H, AB_q, J=16Hz)
 25 1,23 (3H, t, J=7Hz)

(14) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefaem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3300, 2600, 1780, 1720,

1690, 1675 cm^{-1}

30

1

Espectro R.M.H. (d_6 -DMSO, δ)

ppm	12,60	(1H, s ancho)
	9,70	(1H, d, J=8Hz)
	8,50	(1H, s)
5	7,44	(1H, s)
	5,88	(1H, dd, J=5,8Hz)
	5,19	(1H, d, J=5Hz)
	4,25	(2H, ABq, J=13Hz)
	3,95	(3H, s)
10	3,85	(3H, s)
	3,65	(2H, ABq, J=18Hz)

(15) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1770, 1725, 1670 cm^{-1} Espectro R.M.H. (d_6 -DMSO, δ)

ppm	9,76	(1H, d, J=8Hz)
	6,7-7,40	(4H, m)
20	5,86	(1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,18	(1H, d, J=5Hz)
	4,34	(2H, ABq, J=13Hz)
	3,92	(6H, s)
	3,72	(2H, ABq, J=17Hz)

25

(16) Acido 7-[2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

30

(17) Acido 7-[2-carboxi-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 148°C

1 (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3200-3300, 2500-2600, 1780, 1720,
1670, 1600 cm^{-1}

5 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7,50 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

7,45 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

7,10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10 5,90 (1H, q, $J=5\text{Hz}$)

5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

4,70 (2H, s)

4,35 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$)

3,95 (3H, s)

15 3,75 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$)

(18) Acido 7- \int 2-(1-t-butoxicarbonilettoximino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

(19) Acido 7- \int 2-(1-carboxiettoximino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 147 a 151°C (descomposición).

20

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 2500-2600, 1780, 1730, 1660, 1630,
1600 cm^{-1}

25

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7,46 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

7,34 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

30

7,04 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

1	5,90 (1H, q, J=5Hz)
	5,22 (1H, d, J=5Hz)
	4,73 (1H, q, J=6Hz)
	4,33 (2H, ABq, J=13Hz)
5	4,00 (3H, s)
	3,73 (2H, ABq, J=18Hz)
	1,37 (3H, d, J=6Hz)

(20) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1775, 1710, 1665 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,67 (1H, d, J=8Hz)

15

8,40 (1H, s)

6,70-7,43 (4H, m)

5,82 (1H, dd, J=5, 8Hz)

5,13 (1H, d, J=5Hz)

4,18 (2H, ABq, J=13Hz)

20

3,90 (3H, s)

3,67 (2H, s ancho)

(21) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)

9,55 (1H, s)

30

6,70-7,40 (4H, m)

- 1 5,89 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,22 (1H, d, J=5Hz)
 4,46 (2H, ABq, J=13Hz)
 3,92 (3H, s)
- 5 3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

(22) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

10 3250, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,72 (1H, d, J=8Hz)

6,62-7,40 (4H, m)

- 15 5,94 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,18 (1H, d, J=5Hz)
 4,18 (2H, ABq, J=13Hz)
 3,89 (3H, s)
 3,70 (2H, ABq, J=17Hz)
 2,65 (3H, s)

20 (23) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

25 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)

6,95-7,54 (4H, m)

- 30 5,94 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,18 (1H, d, J=5Hz)
 4,12 (2H, ABq, J=13Hz)

1
 3,92 (6H, s)
 3,76 (3H, s)
 3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

5 (24) Acido 7- \sphericalangle 2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)aceta-
 mido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-car-
 boxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

10 ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)
 7,44 (2H, d, J=8Hz)
 6,84 (2H, d, J=5Hz)
 5,86 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,18 (1H, d, J=5Hz)
 15 4,34 (2H, ABq, J=13Hz)
 3,93 (3H, s)
 3,87 (3H, s)
 3,74 (2H, ABq, J=16Hz)

20 (25) Acido 7- \sphericalangle 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)
 acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-
 -4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 148°C (descom-
 posición).

Espectro I.R. (Nujol)

25 3500, 3250, 2500-2600-, 1780, 1720,
 1655, 1625, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

30 ppm 10,80 (1H, s ancho)
 9,68 (1H, d, J=2Hz)
 7,46 (1H, d, J=2Hz)
 7,32 (1H, q, J=2, 8Hz)

1	7,00 (1H, d, J=8Hz)
	5,80 (1H, q, J=5Hz)
	5,16 (1H, d, J=5Hz)
	4,28 (2H, ABq, J=13Hz)
5	3,92 (3H, s)
	3,87 (3H, s)
	3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

(26) Acido 7- γ -2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil) acetamido γ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 143 a 145°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 2500-2600, 1785, 1730, 1670,
1630, 1600 cm⁻¹

15 Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

ppm	9,76 (1H, d, J=8Hz)
	7,56 (1H, d, J=2Hz)
	7,48 (1H, dd, J=2, 8Hz)
	7,22 (1H, d, J=8Hz)
20	5,84 (1H, q, J=5Hz)
	5,18 (1H, d, J=5Hz)
	4,27 (2H, ABq, J=13Hz)
	3,90 (6H, s)
	3,88 (3H, s)
25	3,70 (2H, ABq, J=18Hz)

(27) Acido 7- γ -2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil) acetamido γ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (descomposición).

30 Espectro I.R. (Nujol)

1 3400-3450, 3200, 2500-2600, 1780,
1720, 1660, 1620, 1600, 1535, 1350 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,72 (1H, d, J=8Hz)
5 7,97 (1H, d, J=2Hz)
7,72 (1H, dd, J=2, 8Hz)
7,21 (1H, d, J=8Hz)
5,82 (1H, q, J=5Hz)
5,16 (1H, d, J=5Hz)
10 4,3 (2H, ABq, J=13Hz)
3,92 (3H, s)
3,87 (3H, s)
3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

(28) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 163 a 165°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)
20 3200-3300, 2500-2600, 1780, 1720,
1670, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)
7,40 (1H, d, J=2Hz)
7,30 (1H, dd, J=2, 8Hz)
25 6,95 (1H, d, J=8Hz)
5,80 (2H, m)
5,30 (2H, d, J=8Hz)
5,10 (1H, d, J=5Hz)
4,60 (2H, d, J=5Hz)
30 4,27 (2H, ABq, J=13Hz)

1 3,85 (3H, s)
3,65 (2H, ABq, J=18Hz)

(29) Acido 7- \int 2-aliloxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250 - 3350, 2550-2600, 1780, 1730,
1670, 1650, 1600 cm^{-1}

10 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO δ)

ppm 9,70 (1H, d, J=6Hz)

7,2-6,8 (4H, m)

6,1-5,8 (2H, m)

5,35 (2H, d, J=8Hz)

15 5,17 (1H, d, J=5Hz)

4,7 (2H, d, J=5Hz)

4,17 (2H, ABq, J=13Hz)

3,93 (3H, s)

3,75 (2H, ABq, J=18Hz)

20 (30) Acido 7- \int 2-(3-hidroxi-4-bromobenciloxiimino)-2-(4-hidroxifenil)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

25 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,60 (1H, d, J=8Hz)

6,72-7,52 (7H, m)

5,80 (1H, dd, J=4, 8Hz)

5,15 (1H, d, J=4Hz)

30 5,00 (2H, s)

1
 4,28 (2H, ABq, J=13Hz)
 3,90 (3H, s)
 3,65 (2H, ABq, J=18Hz)

5 (31) Acido 7- \int 2-(2-tienilmetoxiimino)-2-(4-hidroxi-
 fenil)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

Espectro I.R. (Nujol)

3200 - 3300, 1780, 1720, 1660 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

10 ppm 9,77 (1H, d, J=8Hz)
 6,7-7,7 (7H, m)
 5,83 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,29 (2H, s)
 5,15 (1H, d, J=5Hz)
 15 4,3 (2H, ABq, J=13Hz)
 3,92 (3H, s)
 3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

20 (32) Acido 7- \int 2-etoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)
 acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-
 -carboxílico (isómero sin), polvo incoloro, p. de f. 153 a
 156°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 2550-2600, 1780,

1725, 1665, 1630, 1600 cm^{-1}

25 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)
 7,50 (1H, d, J=2Hz)
 7,36 (1H, dd, J=2, 8Hz)
 7,03 (1H, d, J=8Hz)
 30 5,83 (1H, q, J=5Hz)

1 5,17 (1H, d, J=5Hz)
 4,33 (2H, ABq, J=13Hz)
 4,17 (2H, q, J=7Hz)
 3,97 (3H, s)
 5 3,73 (2H, ABq, J=16Hz)
 1,25 (3H, t, J=7Hz)

(33) Acido 7-[2-aliloximinio-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo, p. de f. 135 a 138°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2600, 1785, 1730, 1670, 1645, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,82 (1H, d, J=8Hz)

15 7,0-7,45 (4H, m)

5,8-6,2 (2H, m)

5,36 (2H, t, J=10Hz)

5,21 (1H, d, J=5Hz)

4,72 (2H, d, J=5Hz)

20 4,36 (2H, ABq, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

3,91 (3H, s)

3,87 (2H, ABq, J=18Hz)

(34) Acido 7-[2-etoximinio-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo, p. de f. 145 a 148°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 2500-2600, 1775,

30 1720, 1665, 1620, 1600 cm^{-1}

1 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

6,8-7,4 (4H, m)

5,90 (1H, q, J=5Hz)

5 5,20 (1H, d, J=5Hz)

4,36 (2H, ABq, J=13Hz)

4,20 (2H, q, J=7Hz)

4,00 (3H, s)

3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

10 1,33 (3H, t, J=7Hz)

(35) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo pálido, p. de f. 140 a 143°C (descomposición).

15 Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2500 - 2600, 1785, 1730,

1670, 1630, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)

20 6,9-7,5 (4H, m)

5,90 (1H, q, J=5Hz)

5,17 (1H, d, J=5Hz)

4,33 (2H, ABq, J=13Hz)

4,20 (2H, q, J=7Hz)

25 3,95 (3H, s)

3,85 (3H, s)

3,75 (2H, ABq, J=18Hz)

1,30 (3H, t, J=7Hz)

(36) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-

30

1 -carboxílico (isómero sin), polvo amarillo pálido, p. de f. 153 a 156°C. (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 2600, 1780, 1720, 1670, 1645,

5

1630, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7,27 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

7,20 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

10

7,09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

5,85-6,15 (2H, m)

5,15 (2H, t, $J=9\text{Hz}$)

5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

4,60 (2H, d, $J=5\text{Hz}$)

15

4,15 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$)

3,95 (3H, s)

3,90 (3H, s)

3,47 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$)

20

(37) Acido 7- \int 2-feniltiometoimidino-2-(3-hidroxifenil)-acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefe-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1760, 1660, 1600, 1580, 1520 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

25

ppm 9,7 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7,7-6,7 (9H, m)

5,8-5,4 (3H, s ancho)

5,06 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

4,33 (2H, s ancho)

3,9 (3H, s)

30

3,56 (2H, s ancho)

1 (38) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-metilaminofenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefam-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 155°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3300, 1780, 1730, 1670 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,98 (1H, s)
 9,81 (1H, d, J=9Hz)
 9,62 (1H, s)
 10 5,90 (1H, dd, J=5,9Hz)
 5,24 (1H, d, J=5Hz)
 4,49 (2H, ABq, J=14Hz)
 3,98 (3H, s)
 3,77 (2H, s ancho)
 15 2,96 (3H, s)

(39) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefam-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3450, 3300, 3200, 1780, 1725,
 1670, 1620, 1590, 1520 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,77 (1H, d, J=7Hz)
 7,6-6,8 (6H, m)
 25 5,83 (1H, dd, J=4, 7Hz)
 5,17 (1H, d, J=4Hz)
 4,31 (2H, ABq, J=14Hz)
 3,96 (6H, s)
 3,72 (2H, s ancho)

30 (40) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)aceta

1 mido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-
lico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1735, 1675, cm^{-1}

5 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,81 (1H, d, J=8Hz)

9,62 (1H, s)

6,7-7,58 (4H, m)

5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)

10 5,2 (1H, d, J=5Hz)

4,25, 4,63 (2H, ABq, J=14Hz)

3,9 (3H, s)

3,7 (2H, s ancho)

15 (41) Acido 7- \sphericalangle 2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)aceta-
mido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-
lico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1740, 1720, 1680 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

20 ppm 9,86 (1H, d, J=8Hz)

9,61 (1H, s)

7,00-7,65 (4H, m)

5,84 (1H, dd, J=5, 8Hz)

5,2 (1H, d, J=5Hz)

25 4,25-4,63 (2H, ABq, J=14Hz)

3,92 (3H, s)

3,53, 386 (2H, ABq, J=19Hz)

2,3 (3H, s)

30 (42) Acido 7- \sphericalangle 2-(3-fenilaliloxiimino)-2-(3-hidroxi-
fenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-

1 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 138 a 142°C
(descomposición)

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3400, 2600, 1780,

5 1720, 1665, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, ζ)

ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)

6,4-7,4 (11H, m)

5,85 (1H, dd, J=5, 8Hz)

10 5,20 (1H, d, J=5Hz)

4,83 (2H, d, J=5Hz)

4,32 (2H, ABq, J=15Hz)

3,95 (3H, s)

3,68 (2H, ABq, J=13Hz).

15 (43) Acido 7-[2-metoximinoc-2-(4-dimetilaminofenil)-
acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-
-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 88°C (descomposición)

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1730, 1680, 1610 cm^{-1}

20 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, ζ)

ppm 9,63 (1H, d, J=8Hz)

7,40 (2H, d, J=8Hz)

6,73 (2H, d, J=8Hz)

5,83 (1H, dd, J=5, 8Hz)

25 5,17 (1H, d, J=5Hz)

4,33 (2H, ABq, J=13Hz)

3,97 (3H, s)

3,87 (3H, s)

3,73 (2H, s ancho)

30 3,00 (6H, s)

1 (44) Acido 7-[2-metoximinio-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-[1-(2-dimetilaminometil)-1H-tetrazol-5-il]tionetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 1765 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,67 (1H, d, J=9Hz)

6,72-7,36 (4H, m)

5,78 (1H, dd, J=5, 9Hz)

10 5,12 (1H, d, J=5Hz)

4,55 (2H, s ancho)

4,30 (2H, s ancho)

3,90 (3H, s)

3,40-3,80 (2H, m)

15 3,14 (2H, s ancho)

2,48 (6H, s)

(45) Acido 7-[2-{2-(2-hidroxifenoxi)etoximinio}-2-(3-hidroxifenil)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin).

20 Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1780, 1725, 1670, 1560 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 6,5-7,4 (8H, m)

5,86 (1H, dd, J=5, 8Hz)

25 5,14 (1H, d, J=5Hz)

4,0 - 4,6 (6H, m)

3,92 (3H, s)

3,52, 3,70 (2H, AB₂, J=7Hz)

30

1 Referencia 1

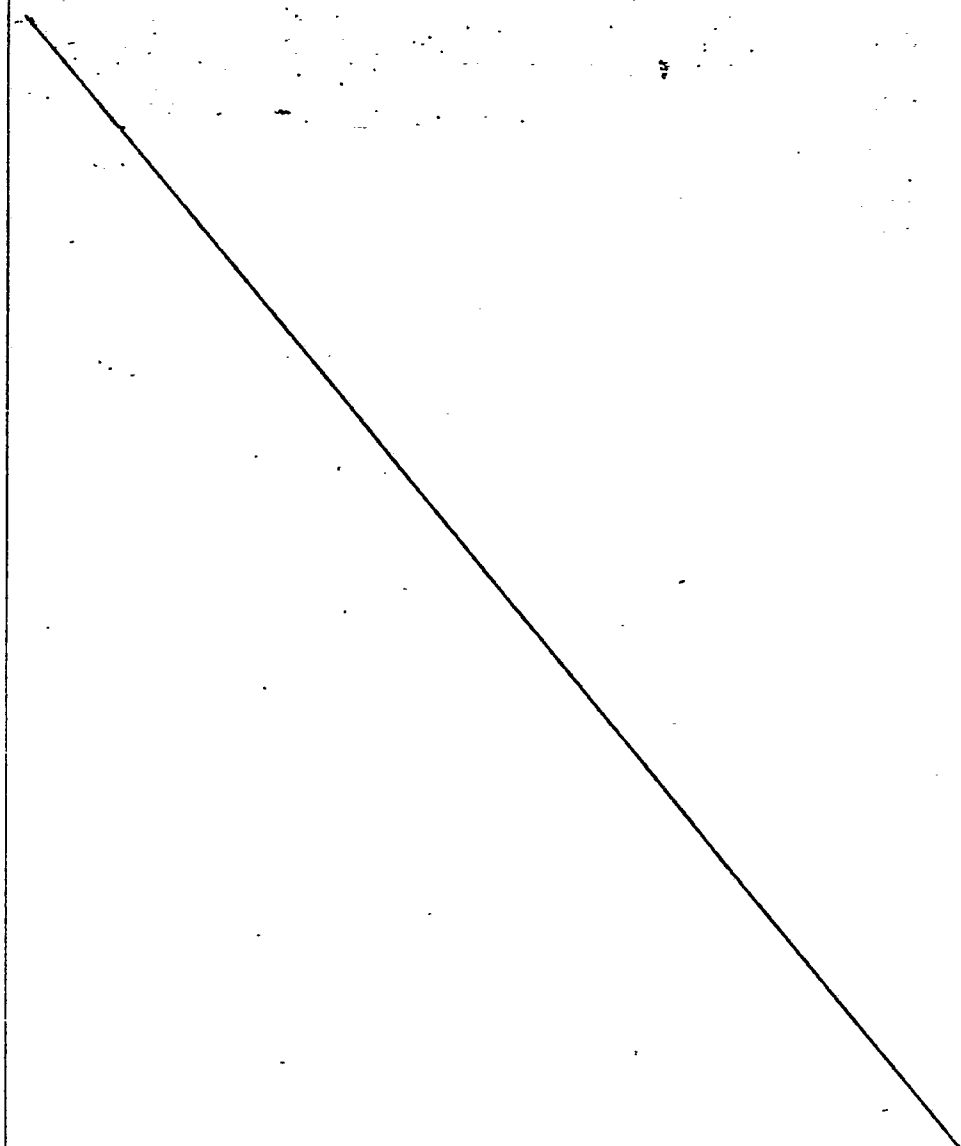
Se añadió enfriando con hielo pentacloruro de fósforo (3,3 g) a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,5 g) en
5 cloruro de metileno (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se separó por destilación cloruro de metileno a presión reducida y se añadió acetona al residuo dando una suspensión. Por otro lado, una
10 suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio metil-3-cefem-4-carboxílico (2,2 g) en una solución acuosa

15

20

25

30



1 de bicarbonato de sodio (0,76 g en 50 ml de agua) se agitó
durante 10 minutos y se añadió acetona (50 ml) proporcionan-
do una solución. A la solución se añadió gota a gota la sus-
pensión obtenida anteriormente que contenía cloruro de áci-
5 do con agitación y enfriando con hielo y manteniendo la so-
lución a pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa al 20% de
carbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 1 hora de 3
a 5°C y a un pH 8,0. La acetona se separó por destilación
a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 7,4 con una
10 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se ajustó
a pH 4,5 con ácido clorhídrico al 10% con agitación y en-
friamiento con hielo. Se separaron por filtración los preci-
pitados y el filtrado se saturó con cloruro de sodio, se
ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó du-
15 rante 1 hora. Se recogieron por filtración los precipitados,
se lavaron con agua y se secaron dando ácido 7-[2-metoxi-
imino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-
-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefaem-4-carboxílico (una mezcla
de los isómeros sin y anti) (0,95 g).

20. Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1775, 1710, 1670, 1630 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (δ_6 -DMSO, δ)

ppm 9,85 (1H, d, J=8Hz)

9,50 (1H, d, J=8Hz)

25. 7,58 (1H, s)

6,87 (1H, s)

6,65 (4H, s ancho)

5,77 (2H, m)

5,15 (2H, d, J=5Hz)

30. 4,35 (4H, s ancho)

- 1 4,06 (6H, s)
3,97 (6H, s)
3,75 (4H, s ancho)

Referencia 2

- 5 Una suspensión de pentacloruro de fósforo (1,7 g) en cloruro de metileno (20 ml) se transformó en una solución agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,8 g) de una vez a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Se separó por destilación cloruro de metileno a presión reducida y el residuo se disolvió en acetona (20 ml). Por otro lado, se puso en suspensión el ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefaem-4-carboxílico (1,0 g) en una solución de bicarbonato de sodio (0,59 g) en agua (20 ml) y se disolvió añadiendo acetona (10 ml). A esta solución se añadió gota a gota la solución obtenida anteriormente que contenía cloruro de ácido con agitación y enfriamiento con hielo y manteniendo la solución a un pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa al 20% de carbonato de sodio. Después de agitar durante 1 hora a pH 8 enfriando con hielo, se separó por filtración un material insoluble. La acetona, se separó por destilación a presión reducida del filtrado y se separó por filtración un material insoluble. El filtrado se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10%. Se recogieron los precipitados por filtración y se secaron dando el ácido 7-2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-carbamoiloximetil-3-cefaem-4-carboxílico (una mezcla de los isómero sin y anti). (0,4 g). El filtrado se saturó con cloruro de sodio y se agitó enfriando con hielo dando precipitados. Los
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

1 precipitados se recogieron con filtración y se sacaron dando el mismo compuesto objeto del ejemplo (0,3 g). Rendimiento total (0,7 g).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3400, 1775, 1705 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, ζ)

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)

9,42 (1H, d, J=8Hz)

7,70 (1H, s)

10 7,40 (4H, ancho s)

7,00 (1H, s)

6,61 (4H, s)

5,76 (2H, m)

5,16 (2H, d, J=4,5Hz)

15 4,76 (4H, AB_q, J=12Hz)

3,98 (3H, s)

3,89 (3H, s)

3,53 (4H, AB_q, J=18Hz)

Referencia 3

20 Una mezcla de dimetilformamida (0,22 g) y oxocloruro de fósforo (0,46 g) se calentó durante 1 hora a 40°C. La mezcla se disolvió en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y se añadió el ácido 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti) (0,73 g)

25 con agitación y enfriamiento con hielo, después de lo cual la mezcla resultante se agitó durante hora y media enfriando con hielo. Por otro lado, se disolvió el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (0,82 g) en una solución de bis(trimetilsilil)acetamida

30 (1,5 g) en cloruro de metileno anhidro (20 ml). A esta solu-

1 ción se añadió a -30°C la solución de cloruro de metileno
obtenida anteriormente, después de lo cual la mezcla se agi-
tó durante 2 horas de -5 a -20°C . Después que se separó por
destilación el cloruro de metileno a baja temperatura, se
5 añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato
de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de
cloruro de sodio y se añadió agua (50 ml). La mezcla resul-
tante se ajustó a pH con una solución acuosa de bicarbonato
de sodio y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se ajus-
10 tó a pH 1,5 se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con
acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acu-
sa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.
El disolvente se separó por destilación y el residuo se pu-
verizó con una mezcla de éter diisopropílico y éter. El pol-
15 vo se recogió por filtración y se secó dando ácido 7- $\sqrt{2}$ -me-
toxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-
-il)acetamido $\sqrt{3}$ -(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
fen-4-carboxílico (isómero anti) (1,0 g). Este polvo (1,0 g)
se puso en suspensión en agua (30 ml) y se disolvió ajus-
20 tando a pH 6 con una solución acuosa de bicarbonato de so-
dio. Después de eliminar el disolvente burbujeando nitróge-
no gaseoso, la solución acuosa se liofilizó dando 7- $\sqrt{2}$ -meto-
xiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-
-il)acetamido $\sqrt{3}$ -(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
25 fen-4-carboxilato de sodio (isómero anti) (0,98 g).

Espectro I.R. (KBr)

1760, 1675 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (D_2O , δ)

ppm 8,05 (1H, s)

5,76 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

- 1 5,16 (1H, d, J=5Hz)
 4,14 (2H, AB_q, J=13Hz)
 4,10 (3H, s)
 4,02 (3H, s)
- 5 3,52 (2H, AB_q, J=17Hz)
 3,45 (3H, s)
 3,24 (3H, s)

Referencia 4

10 Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un método similar a la de la Referencia 3.

(1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

15 1790, 1720, 1680 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

ppm 9,53 (1H, d, J=8Hz)
 8,27 (1H, s)
 5,83 (1H, dd, J=5,5, 8Hz)
 20 5,15 (1H, d, J=5,5Hz)
 4,30 (2H, AB_q, J=14Hz)
 4,00 (3H, s)
 3,93 (3H, s)
 3,70 (2H, AB_q, J=16Hz)
 25 2,65 (3H, s)

(2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3400, 1775, 1670 cm⁻¹

1 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,44 (1H, d, J=8Hz)

7,71 (1H, s)

6,40 (2H, s ancho)

5 5,77 (1H, dd, J=5,8Hz)

5,13 (1H, d, J=5Hz)

4,31 (2H, s ancho)

4,00 (3H, s)

3,95 (3H, s)

10 3,70 (2H, s ancho)

(3) Acido 7-[2-metoximinino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]cefalosporánico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

3400-3100, 1780, 1730, 1675 cm^{-1}

15 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,43 (1H, d, J=8Hz)

9,16 (2H, s ancho)

7,73 (1H, s)

5,82 (1H, dd, J=5,8Hz)

20 5,18 (1H, d, J=5Hz)

4,90 (2H, AB_q, J=13Hz)

4,03 (3H, s)

3,60 (2H, s ancho)

2,07 (3H, s)

25 (4) Acido 7-[2-metoximinino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti), p. de f. 152°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3300-3100, 1775, 1720, 1670, 1630 cm^{-1}

1 Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, ζ)
 ppm 12,63 (1H, s ancho)
 9,66 (1H, s)
 9,57 (1H, d, J=8Hz)
 5 8,50 (1H, s)
 8,07 (1H, s)
 5,75 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5,15 (1H, d, J=5Hz)
 4,27 (2H, AB_q, J=13Hz)
 10 4,00 (3H, s)
 3,70 (2H, s ancho)

(5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).

15 Espectro I.R. (Nujol)
 3350, 1780, 1726, 1680 cm⁻¹
 Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, ζ)
 ppm 9,24 (1H, d, J=8Hz)
 20 7,36-7,10 } (4H, m)
 7,00-6,74 }
 5,70 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5,13 (1H, d, J=5Hz)
 4,34 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,95 (6H, s)
 25 3,72 (2H, AB_q, J=17Hz)

Preparación de los compuestos de partida que han de emplearse para los Ejemplos y Referencias antes mencionados.

Preparación 1

30 Una mezcla de 3-cloro-4-hidroxiacetofenona (11,9 g), cloruro de benzoilo (9,35 g), carbonato de potasio

1 (14,5 g) y dimetilformamida (60 ml) se agitó durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después que el disolvente se separó por destilación, el residuo (18 g) se recristalizó en etanol (150 ml) dando 3-cloro-4-benciloxiacetofenona (15,2 g) p. de f. 110 a 112°C.

Preparación 2

10 1) Se añadió dióxido de selenio en polvo (12,6 g) durante 10 minutos a una solución de 3-cloro-4-benciloxiacetofenona (19,7 g) en piridina anhidra (100 ml) con agitación a 100°C, y la mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Se separó por filtración el selenio que precipitaba y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua (150 ml) y la solución se lavó con éter. La solución acuosa se acidificó con enfriamiento con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando el ácido 2-(3-cloro-4-benciloxifenil)glioxílico (15,9 g), p. de f. 134 a 135°C.

2) Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 2-1).

25 (1) Acido 2-(3-nitro-4-benciloxifenil)glioxílico, p. de f. 161 a 164°C.

(2) Acido 2-(3-cloro-4-metoxifenil)glioxílico, p. de f. 81 a 82°C.

Espectro I.R. (Nujol)

30

2500-2600, 1715, 1670, 1600 cm^{-1}

1 (3) Acido 2-(3-mesilaminofenil)glioxílico, p. de f. 66 a 68°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3560, 3250, 1720, 1670 cm^{-1}

5 Preparación 3

1) Una mezcla del ácido 2-(3-nitro-4-benciloxifenil)glioxílico (30 g), ácido clorhídrico concentrado (90 ml) y ácido acético (120 ml) se agitó durante 3 horas a 100°C. A la mezcla de reacción se añadió bajo enfriamiento hielo-agua (600 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua-hielo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó en una mezcla de benceno:éter:éter de petróleo (2:1:4). Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con benceno y se secaron a presión reducida dando el ácido 2-(3-nitro-4-hidroxifenil)glioxílico (19,0 g), p. de f. 139 a 140,5°C.

2) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con una forma similar a la de la Preparación 3-1).

20 (1) Acido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glioxílico, p. de f. 114 a 116°C.

Preparación 4

25 El ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (3,32 g) y una solución en metanol 1N de hidroxilamina (45 ml) se llevaron a reflujo con agitación durante 25 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (70 ml). Una solución acuosa se lavó con éter, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó, se

30

1 secó y se trató con un carbón vegetal activado. El disolvente se separó por destilación dando ácido 2-hidroxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti) (2,9 g).

5 Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1700 cm^{-1}

Preparación 5

10 1) (a) Se añadió indicador de fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (5,5 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución en metanol 1N de metóxido de sodio (65 ml) hasta que se cambió el color de la solución a rojo púrpura. Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución se transformó en una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (9,85 g) al filtrado y la mezcla se

15

20 llevó a reflujo durante 30 minutos. Después se separó por destilación el metanol a baja temperatura, se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio saturada al residuo. La mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con éter (300 ml). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se separó por destilación a

25 baja temperatura dando ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti).

 (b) Este material se disolvió en éter (60 ml) y se añadió gradualmente una solución de diazometano en éter enfriando con hielo hasta que el color de la mezcla se

,30

1 transformó en amarillo. Inmediatamente se añadió ácido acé-
tico y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicar-
bonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro
de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se
5 separó por destilación dando un residuo aceitoso (10,8 g).
El residuo aceitoso se sometió a cromatografía de columna
sobre gel de sílice (165 g) empleando una mezcla de bence-
no y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo.
Primeramente se eluyó el eluato que contenía el isómero sin
10 y el eluato se recogió y concentró dando 2-metoxiimino-2-
-(3-hidroxifenil)acetato de metilo aceitoso (isómero sin)
(7,9 g). El aceite se dejó reposar dando cristales, p. de
f. 39,5 a 40,5°C.

Espectro I.R. (Nujol)

15 3450, 1730 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 6,7 - 7,42 (4H, m)

3,98 (3H, s)

3,92 (3H, s)

20 Después que se eluyó el eluato que contenía el
isómero sin, se eluyó a continuación el eluato que conte-
nía isómero anti. Se recogió el eluato y se concentró dan-
do 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (isó-
mero anti) (1,5 g). Este material se recristalizó en una
25 mezcla de benceno y éter de petróleo dando cristales, p. de
f. 96 a 98°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1715 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

30 ppm 7,12 - 7,40 (1H, m)

1
6,96 - 7,02 (3H, m)
3,99 (3H, s)
3,84 (3H, s)

(c) Una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio
5 (40 ml) se añadió con agitación a la temperatura ambiente
a una suspensión de 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)aceta-
to de metilo (isómero sin) (7,55 g) en agua (70 ml) y la
mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente.
La mezcla de reacción se ajustó a pH 6,5 con ácido clorhí-
10 drico al 10%, se sometió a salificación y se lavó con éter
(60 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhí-
drico concentrado y se extrajo una vez con 100 ml y dos
veces con 60 ml de éter. El extracto se lavó dos veces con
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml)
15 y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destila-
ción el éter dando un aceite. Se añadió benceno y se sepa-
ró (dos veces) dando cristales de ácido 2-metoxiimino-2-
-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (6,44 g), p. de f.
98 a 101°C (descomposición).

20 Espectro I.R. (Mujol)

3370, 1720 cm^{-1}

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de
sodio 2N (8 ml) con agitación a la temperatura ambiente
a una solución de 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetato
de metilo (isómero anti) (1,56 g) en metanol (30 ml). Des-
25 pués de agitar durante 3 horas a la misma temperatura se
separó por destilación el metanol. Al residuo se añadió
agua y la mezcla se lavó con éter. La capa acuosa se ajus-
tó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%, se sometió a sali-
30 ficación y se extrajo con éter. El extracto se lavó con

1 una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre
sulfato de magnesio. El éter se separó por destilación dan-
do cristales de ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acé-
tico (isómero anti) (1,07 g). Los cristales se volvieron a
5 cristalizar en una mezcla de éter de petróleo y éter dando
cristales (0,7 g), p. de f. 99 a 101°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1690 cm^{-1}

(2) (a) Se añadió indicador de fenolftaleína (3
10 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilami-
na (3,7 g) en metanol anhidro (45 ml). A la solución se
añadió gota a gota con agitación y a la temperatura ambien-
te una solución en metanol 1N de metóxido de sodio (39 ml)
hasta que el color de la solución cambió a rojo púrpura.

15 Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas
porciones hasta que la solución se transformó en una solu-
ción incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la
temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de
sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(4-hidro-
20 xifenil)glioxílico (6,56 g) al filtrado y la mezcla se agi-
tó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después que
se separó el metanol por destilación a baja temperatura,
se añadió al residuo una solución acuosa saturada de cloru-
ro de sodio. La mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídri-
co al 10%, se sometió a salificación y se extrajo con éter.
25 El extracto se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se
separó por destilación a baja temperatura dando el ácido
2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)-acético (isómero sin).

(b) Este material se disolvió en éter (50 ml) y
30 se le añadió gradualmente una solución de diazometano en

1 éter enfriando con hielo hasta que el color de la mezcla
 cambió a amarillo. Se añadió inmediatamente ácido acético
 y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato
 de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio
 5 y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destila-
 ción el éter dando un residuo aceitoso (8 g). El residuo
 aceitoso se sometió a cromatografía en columna sobre gel
 de sílice empleando una mezcla de benceno y acetato de etil-
 lo (9:1) como disolvente de desarrollo dando 2-metoxiimino-
 10 -2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (isómero sin) (6,39 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1720 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

15 ppm 7,40 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6,80 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)
 3,96 (3H, s)
 3,92 (3H, s)

(c) Una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio
 (11 ml) se añadió con agitación a la temperatura ambiente
 20 en una solución de 2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetato
 de metilo (isómero sin) (2,1 g) en metanol (30 ml) y la mez-
 cla se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente. La
 mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico
 al 10% y se separó el metanol. Al residuo se añadió agua y
 25 la mezcla se lavó con éter. La capa acuosa se ajustó a pH 1
 con ácido clorhídrico al 10%, se sometió a salificación y
 se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una
 solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre
 sulfato de magnesio. Se separó por destilación el acetato
 30 de etilo dando cristales de ácido 2-metoxiimino-2-(4-hidro-

1 xifenil)acético (isómero sin) (1,5 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1700 cm^{-1}

3) (a) Se añadió el indicador fenolftaleína (dos
5 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilami-
na (2,74 g) en metanol anhidro (30 ml). A la solución se
añadió gota a gota con agitación y a temperatura ambiente
una solución en metanol 1N de metóxido de sodio hasta que
el color de la solución cambió a rojo púrpura. Se le añadió
10 clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones
hasta que la solución se transformó en una solución incolo-
ra. La mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura an-
ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó
por filtración, se añadió ácido 2-(3-nitro-4-hidroxifenil)
15 glioxílico (6,75 g) al filtrado y la mezcla se agitó duran-
te 1 hora a la temperatura ambiente. Después de que se sepa-
ró por destilación el metanol a 35°C, se añadió al residuo
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla
se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo
20 con éter. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio.
Se separó por destilación el éter a 35°C a presión reducida
dando cristales amarillos de ácido 2-metoxiimino-2-(3-nitro-
-4-hidroxifenil)acético (una mezcla de isómeros sin y anti)
(7 g).

25 (b) Este material se disolvió en una mezcla de
tetrahidrofurano (15 ml) y éter (100 ml) y se añadió gra-
dualmente una solución de diazometano en éter, a la tempe-
ratura ambiente hasta que el color de la mezcla se cambió
a amarillo. Se añadió inmediatamente ácido acético y la
30 mezcla se concentró hasta sequedad a 35°C a presión reduci-

1 da. El residuo se disolvió en un disolvente mixto de acetato
 de etilo y benceno (1:9) y se sometió a cromatografía de
 columna sobre gel de sílice empleando el mismo disolvente
 mixto que el disolvente de desarrollo. El eluato que conte-
 5 nía el isómero sin se recogió y concentró dando 2-metoxiimi-
 no-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (isómero sin),
 (3,7 g), p. de f. 93 a 95°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1745, 1630, 1535, 1350 cm^{-1}

10

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 10,87 (1H, s)

8,22 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

7,86 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)

7,20 (1H, d, $J=3\text{Hz}$)

15

4,03 (3H, s)

3,95 (3H, s)

(c) Una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio
 (14 ml) se añadió con agitación y a temperatura ambiente
 a una solución de 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)-
 20 acetato de metilo (isómero sin) (3,5 g) en metanol (70 ml)
 y la mezcla se agitó durante 60 horas a la temperatura am-
 biente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad
 a 40°C a presión reducida y el residuo se disolvió en agua.
 La solución se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 1
 25 con ácido clorhídrico al 10% enfriando con hielo y se ex-
 trajo con acetato de etilo. El extracto se volvió a ex-
 traer con una solución acuosa saturada de bicarbonato de
 sodio. El extracto acuoso se ajustó a pH 1 con ácido clor-
 hídrico concentrado enfriando con hielo y se extrajo con
 30 acetato de etilo. El extracto se lavó con agua-hielo y se

1 secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró
 hasta sequedad a 40°C a presión reducida dando cristales
 amarillos del ácido 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)
 acético (isómero sin) (3,2 g), p. de f. 142 a 143°C (des-
 5 composición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2500-2600, 1710, 1630,
 1600, 1535, 1375 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

10 ppm 10,67 (2H, s)
 8,33 (1H, d, J=2Hz)
 7,95 (1H, dd, J=2,8Hz)
 7,22 (1H, d, J=8Hz)
 4,13 (3H, s)

15 (4) (a) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-clo-
 ro-4-hidroxifenil)glioxílico (6,45 g) y el clorhidrato de
 O-metilhidroxilamina (2,74 g) de acuerdo con una forma si-
 milar a la de la Preparación 5-3) (a) dando aceite de áci-
 do 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acético (una
 20 mezcla de los isómeros sin y anti) (7 g).

(b) Se hicieron reaccionar el ácido 2-metoxiimi-
 no-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (una mezcla de los
 isómeros sin y anti) (7 g) y diazometano (1,5 g) y el pro-
 ducto se purificó por cromatografía en columna de acuerdo
 25 con un modo similar al de la Preparación 5-3) (b) dando
 cristales de 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)aceta-
 to de metilo (isómero sin) (3,0 g).

Espectro I.R. (Película)

3450, 1735, 1605, 1600 cm^{-1}

30 Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

1	ppm	7,55 (1H, d, J=2Hz)
		7,37 (1H, dd, J=2,8Hz)
		6,95 (1H, d, J=8Hz)
		6,12 (1H, s)
5		3,97 (3H, s)
		3,91 (3H, s)

(c) Se trataron el 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acetato de metilo (isómero sin) (2,6 g) y una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (10,6 ml) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 5-3)(c) dando el ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (2,4 g), p. de f. 147 a 150°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 2500-2600, 1745, 1610, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

15	ppm	8,40 (2H, s ancho)
		7,55 (1H, d, J=2Hz)
		7,40 (1H, dd, J=2,8Hz)
20		7,00 (1H, d, J=8Hz)
		4,07 (3H, s)

5) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (2,0 g) y el clorhidrato de O-alilhidroxilamina (1,7 g) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 5-2) (a) dando aceite del ácido 2-aliloxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (2,7 g).

Espectro I.R. (Película)

3350, 2550-2600, 1720, 1645, 1600 cm^{-1}

6) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glioxílico (2 g) y el clorhidrato de O-alilhi

1 hidroxilamina (1,1 g) de acuerdo con un modo similar al de la
Preparación 5-2) (a) dando aceite del ácido 2-aliloximino-
-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acético (isómero sin) (2,5 g).

Espectro I.R. (Película)

5 3450, 2600, 1730, 1700, 1650, 1610, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,5 - 10,5 (2H, s ancho)

7,52 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

7,42 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)

10 7,12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

6,0 (1H, m)

5,40 (2H, t, $J=8\text{Hz}$)

4,70 (2H, d, $J=5\text{Hz}$)

15 7) Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)
glicólico (2,0 g), O-t-butoxicarbonilmetilhidroxilamina
(1,62 g) y metanol (20 ml) se ajustó a pH 5 a 6 añadiendo
una solución 1N en metanol de metóxido de sodio y se agitó
durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y
20 el residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidró-
xido de sodio para ajustar el pH 7,0. La solución acuosa se
lavó con éter, se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al
10%, bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con éter. El
extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magne-
25 sio. La solución se concentró hasta sequedad a presión redu-
cida dando cristales de ácido 2-t-butoxicarbonilmetoximino-
-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin). (2,6 g),
p. de f. 115 a 118°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3250, 2600, 1735, 1690, 1670, 1610, 1590 cm^{-1}

1 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 11,00 (2H, s ancho)

7,50 (1H, d, $J=2$ Hz)

7,40 (1H, dd, $J=2, 6$ Hz)

5 7,08 (1H, d, $J=6$ Hz)

4,68 (2H, s)

1,45 (9H, s)

8) (a) Se añadió carbonato de potasio (49,7 g) y sulfato de dimetilo (45,4 g) a una solución de ácido 2-
 10 -hidroxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de isó-
 meros sin y anti) (18,1 g) en acetona anhidra (250 ml) y
 la mezcla se llevó a reflujo con agitación durante 8,5 ho-
 ras. Después que se separó por destilación la acetona, el
 residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de
 15 etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de clo-
 ruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El di-
 solvente se separó por destilación dando aceite (24 g). El
 aceite se sometió a cromatografía de columna sobre gel de
 sílice empleando benceno como disolvente de desarrollo. Pri-
 20 meramente se eluyó el eluato que contenía isómero sin y el
 eluato se recogió y concentró proporcionando aceite de 2-
 -metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (isómero
 sin) (9,2 g).

Espectro I.R. (Película)

25 1738 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 7,47 - 6,77 (4H, m)

4,00 (3H, s)

3,92 (3H, s)

30 3,82 (3H, s)

1 Después que se eluyó el eluato que contenía el isómero sin, se eluyó a continuación el eluato que contenía el isómero anti. El eluato se recogió y concentró dando 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (isómero anti) (3,9 g), p. de f. 66 a 68°C. Esta sustancia se re-
 5 cristalizó en éter de petróleo dando prismas, p. de f. 65 a 65,5°C.

Espectro I.R. (Nujol)

1720 cm^{-1}

10 Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 7,14 - 7,44 (1H, m)

6,80 - 7,04 (3H, m)

4,02 (3H, s)

3,84 (3H, s)

15 3,76 (3H, s)

(b) Se trataron 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)-
 acetato de metilo (isómero sin) (1,6 g) y una solución
 acuosa 2N de hidróxido de sodio (4 ml) de acuerdo con un
 modo similar al de la Preparación 5-3)(c) dando aceite
 20 del ácido 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acético (isómero
 sin) (1,23 g).

Espectro I.R. (Película)

1735 cm^{-1}

25 Se trataron 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)aceta-
 to de metilo (isómero anti) (1,6 g) y una solución acuosa
 2N de hidróxido de sodio (4 ml) de acuerdo con un modo si-
 milar al de la Preparación 5-3)(c) dando prismas incoloros
 de ácido 2-metoxi-imino-2-(3-metoxifenil)acético (isómero
 anti) (1,3 g) p. de f. 97 a 98°C.

30 Espectro I.R. (Nujol)

1 1695 cm^{-1}

9)(a) Una solución de diazometano en éter se añadió a temperatura ambiente a una solución de ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (7 g) en éter anhidro (50 ml) hasta que el color de la mezcla cambió a amarillo. Se le añadió inmediatamente ácido acético y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a 35°C a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (120 g) empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo. El primer eluato se recogió y concentró a 40°C a presión reducida dando aceite de 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetato de metilo (isómero sin) (3,1 g).

Espectro I.R. (Película)

15 2850, 1735, 1610, 1600, 1250 cm^{-1} Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 7,57 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
 7,37 (1H, dd, $J=2,8\text{ Hz}$)
 6,87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)
 3,97 (3H, s)
 3,91 (3H, s)
 3,88 (3H, s)

(b) Se trataron 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-acetato de metilo (isómero sin) (2,7 g) y una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (10,6 ml) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 5-3)(c) dando cristales del ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acético (isómero sin) (2,6 g), p. de f. 133 a 135°C (descomposición).

30 Espectro I.R. (Nujol)

1	2500-2600, 1745, 1610, 1500 cm^{-1}
	Espectro R.M.R. (CDCl_3 , δ)
	ppm 9,95 (1H, s ancho)
	7,72 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
5	7,50 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)
	6,92 (1H, d, $J=3\text{Hz}$)
	4,08 (3H, s)
	3,95 (3H, s)

10 10)(a) Una solución de bromuro de 2-bromopropionilo (25 g) en cloroformo anhidro (50 ml) se añadió gota a gota con agitación y enfriando con hielo a una solución de N,N-dimetilanilina (24 g) en t-butanol (11 g) y la mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento la mezcla de reacción se vertió en ácido sulfúrico 6N (150

15 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó a su vez con ácido sulfúrico 6N, agua, una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación dando aceite de 2-bromo-propionato de t-butilo (21 g).

20 (b) Este aceite (21 g) se añadió con agitación a temperatura ambiente a una mezcla de N-hidroxifalimida (16,3 g), trietilamina (24 g), dimetilformamida (20 ml) y sulfóxido de dimetilo (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de

25 reacción se vertió en agua (800 ml) y los materiales que precipitaron se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron dando 2-ftalimidoxipropionato de t-butilo (22,7 g).

30 (c) Este compuesto (22,7 g) se disolvió en cloruro de metileno (200 ml). Se añadió una solución de hidrato de

1 hidrazina al 10% (9 ml) en metanol (20 ml) y la mezcla se
agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se disol-
vieron los materiales que precipitaron añadiendo una solu-
ción acuosa 5N de amoníaco y la capa acuosa se extrajo con
5 cloruro de metileno. Se reunieron las dos capas de cloruro
de metileno y se secaron sobre sulfato de magnesio. El di-
solvente se separó por destilación a presión reducida dan-
do aceite de O-(1-t-butoxicarboniletíl)hidroxilamina (13,5
g).

10 Espectro I.R. (película)

3350; 3250, 1745 cm^{-1}

(d) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-cloro-
-4-hidroxifenil)glioxílico (2,0 g) y O-(1-t-butoxicarbo-
niletíl)hidroxilamina (3,2 g) de acuerdo con un modo simi-
15 lar al de la Preparación 5-7) dando ácido 2-(1-t-butoxi-
carboniletotoximino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isó-
mero sin) (3,3 g), p. de f. 148 a 151°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 2500-2600, 1725, 1690, 1620, 1600 cm^{-1}

20 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm. 7,46 (1H, d, J=2Hz)

7,33 (1H, dd, J=2,8Hz)

7,07 (1H, d, J=8Hz)

4,67 (1H, q, J=6Hz)

25 1,50 (12H, s)

11) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 got-
tas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina
(8,8 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió
gota a gota con agitación a temperatura ambiente solución
30 en metanol 1N de metóxido de sodio (105 ml) hasta que el

1 color de la solución cambió a rosa pálido. Se añadió clor-
hidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones has-
ta que la solución cambió a una solución incolora. El va-
lor del pH de la solución era 8,0 a 8,5. La mezcla se agi-
5 tó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de
precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se
añadió ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (16,6 g) al fil-
trado y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura
ambiente. Después que el metanol se separó por destilación
10 a baja temperatura, se añadió agua al residuo. La mezcla
se ajustó a pH 7 en una solución acuosa de bicarbonato de
sodio, se lavó con éter, se ajustó a pH 1 con ácido clorhí-
drico al 10%, se sometió a salificación y se extrajo con
éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada
15 de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.
El éter se separó por destilación y la operación en la que
se añadió benceno al residuo y se separó por destilación
se repitió dos veces dando cristales del ácido 2-metoxiami-
no-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (14,8 g). Este
20 compuesto se identificó con el compuesto obtenido en la
Preparación 5-1)(c) por espectro I.R.

12) Una solución de ácido 2-(3-metoxifenil)glio-
xílico (1,8 g) en una solución acuosa de bicarbonato de
sodio se ajustó a pH 7,0. Por otro lado, una solución de
25 clorhidrato de O-etilhidroxilamina (1,4 g) en agua (20 ml)
se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio. Se reunieron
las dos soluciones, se ajustó a pH 5,5 con ácido clorhídri-
co al 10% y se agitó durante una noche a la temperatura am-
biente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con bicar-
bonato de sodio y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa

30

1 sa se ajustó a pH 1,0 con ácido clorhídrico concentrado
enfriando con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El
extracto se lavó con agua-hielo y se secó sobre sulfato de
magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión
5 reducida dando aceite del ácido 2-etoxiimino-2-(3-metoxife-
nil)acético (isómero sin) (2,2 g).

Espectro I.R. (Película)

2600, 1735, 1700, 1610, 1600 cm^{-1}

(13) Se obtuvieron los siguientes compuestos de
10 acuerdo con modos similares a los de las Preparaciones 5-5)
a 5-7) y 5-10) a 5-12).

(1) Acido 2-etoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)
acético (isómero sin), aceite.

Espectro I.R. (Película)

15 3450, 2250-2600, 1700-1720, 1610, 1600 cm^{-1}

(2) Acido 2-etoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético
(isómero sin), aceite,

Espectro I.R. (Película).

3400, 2600, 1700-1730, 1605, 1600 cm^{-1}

20 (3) Acido 2-(3-hidroxil-4-bromobenciloxiimino)-2-
-(4-hidroxifenil)acético (isómero sin), polvo
incoloro.

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3200, 1700 cm^{-1}

25 Espectro R.M.N. (d_6 -ACETONA, ζ)

ppm 6,68-8,05 (7H, m)

5,15 (2H, s)

(4) Acido 2-(2-tienilmetoxiimino)-2-(4-hidroxife-
nil)acético (isómero sin), polvo.

30 Espectro I.R. (Nujol)

1

1705 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 6,7 - 7,7 (7H, m)

5,28 (2H, s)

5

(5) Acido 2-aliloxiimino-2-(3-metoxifenil)acético (isómero sin), aceite.

Espectro I.R. (Película)

3050-3100, 2600, 1730, 1645, 1610, 1600 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

10

ppm 7,00-7,50 (4H, m)

5,80-6,30 (1H, m)

5,33 (2H, t, $J=9\text{Hz}$)4,70 (2H, d, $J=5\text{Hz}$)

3,82 (3H, s)

15

(6) Acido 2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acético, (isómero sin), aceite amarillo pálido.

Espectro I.R. (Película)

3100, 2600, 1710-1730, 1645, 1610, 1600 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

20

ppm 7,63 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)7,50 (1H, dd, $J=2,8\text{Hz}$)7,23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

5,9- 6,3 (1H, m)

5,33 (2H, t, $J=9\text{Hz}$)

25

4,73 (2H, d, $J=5\text{Hz}$)

3,91 (3H, s)

(7) Acido 2-feniltiomoxiimino-2-(3-hidroxifenil)-acético (isómero sin), aceite.

Espectro I.R. (Película)

30

3300, 1730 cm^{-1}

- 1 Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)
ppm: 6,8 - 7,7 (9H, m)
5,54 (2H, s)
- (8) Acido 2-metoxiimino-2-(3-mesilaminofenil)-acético (isómero sin), p. de f. 128°C (descomposición).
- 5 Espectro I.R. (Nujol)
3300, 1740 cm^{-1}
- (9) Acido 2-(3-fenilaliloxiimino)-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin), p. de f. 115 a 116°C.
- 10 Espectro I.R. (Nujol)
3400, 1725 cm^{-1}
- (10) Acido 2-metoxiimino-2-(4-dimetilamino-fenil)acético (isómero sin), p. de f. 88 a 39°C (descomposición).
- Espectro I.R. (Nujol).
- 15 2700 - 2100, 1720, 1660, 1612, 1590 cm^{-1}
- (14) Se añadió cloruro de acetilo (4,1 g) con agitación y enfriamiento con hielo a una solución de ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (5 g) en piridina (20 ml) y la mezcla se agitó durante 50 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo, se ajustó a pH 2,1 y se extrajo tres veces con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó completamente a presión reducida dando el ácido 2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)acético (isómero sin) (6,1 g).
- 20
- 25 Espectro I.R. (Película)
3500, 2950, 1760, 1735, 1605, 1575, 1485, 1440, 1425, 1370 cm^{-1}
- 30 Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

1 ppm 7,94 (1H, s)
7,6- 7,0 (4H, m)
4,05 (3H, s)
2,30 (3H, s)

5 (15) Se añadió gota a gota isocianato de tricloroacetilo (70 ml) durante 6 minutos y a la temperatura ambiente a una solución de ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (40 g) en dioxano anhidro (200 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas a la temperatura ambiente. Se separó por destilación el dioxano y al residuo se añadió acetato de etilo (200 ml) y en pequeñas porciones agua (200 ml) enfriando con hielo. La mezcla que contenía 2-metoxiimino-2-(3-tricloroacetilcarbamoiloxifenil)acetato de tricloroacetilcarbamoilo se agitó durante 5 horas a la temperatura ambiente manteniendo el valor de pH de la mezcla de 6,0 a 6,4, añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo reunidos se lavaron dos veces con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración dando cristales incoloros del ácido 2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)acético (isómero sin) (15 g), p. de f. 163°C (descomposición). Se obtuvo el mismo compuesto (5,4 g) de las aguas madres.

Espectro I.R. (Nujol)

30 3480, 3360, 1730, 1660 cm^{-1}

1 Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)
ppm 3,97 (3H, s)
7,16 (2H, s ancho)
7,1-7,7 (4H, m)
5 9,7 (1H, s ancho)

Preparación 6

1) Una solución de nitrito de sodio (12,4 g) en agua (150 ml) se añadió gota a gota con agitación de 5 a 7°C a una solución de 4-bromoacetoacetato de etilo (30 g) en ácido acético (200 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 10°C. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter (500 ml). El extracto se lavó dos veces con agua (200 ml) y con una solución acuosa de cloruro de sodio (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando cristales marrones amarillentos de 2-hidroxiimino-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (32,6 g).

Espectro I.R. (Película)

20 3350, 1740, 1710, 1620 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 8,75 (2H, s ancho)

4,35 (8H, m)

1,35 (6H, m)

25 2) Se añadió carbonato de potasio pulverizado (160 g) a una solución de 2-hidroxiiminoacetoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (152 g) en acetona (500 ml). Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (130 g) con agitación durante 1 hora a 45 a 50°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se separó por filtración un
30

1 material insoluble y el filtrado se concentró a presión re-
ducida. El material insoluble filtrado se disolvió en agua
(500 ml) y esta solución se añadió al residuo. La mezcla se
5 extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). El extrac-
to se lavó dos veces con agua (200 ml) y con una solución
acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml) y se secó so-
bre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por desti-
lación a presión reducida y el residuo se destiló a presión
reducida dando un aceite incoloro de 2-metoximinooacetoace-
10 tato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (145,3 g)
p. de eb. 55 a 64°C/0,5 mm de Hg.

Espectro I.R. (Película)

1745, 1695, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

15 ppm 4,33 (4H, q, J=8Hz)
4,08 (3H, s)
3,95 (3H, s)
2,40 (3H, s)
1,63 (3H, s)
20 1,33 (6H, t, J=8Hz)

3) Se añadió gota a gota bromo (100 g) durante
40 minutos a reflujo a una solución de 2-metoximinooaceto-
acetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti)
(100 g) en una mezcla de tetracloruro de carbono (300 ml)
25 y ácido acético (300 ml). La mezcla se agitó de 70 a 80°C
hasta que cesó el desprendimiento de bromuro de hidrógeno.
La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua (300 ml),
con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y una solu-
ción acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre
30 sulfato de magnesio. La solución se trató con carbón vegetal

1 activado (2 g) y se concentró a presión reducida dando
2-metoxiimino-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de
los isómeros sin y anti) (120,8 g)

Espectro I.R. (Película)

5 1740, 1705, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 4,17-4,54 (8H, m)

 4,15 (3H, s)

 4,13 (3H, s)

10 1,33 (6H, t, $J=8\text{Hz}$)

4) Una mezcla de dióxido de selenio (11,1 g), dioxano (250 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 15 minutos de 110 a 115°C dando una solución amarilla. Se le añadió 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (26,4 g) con agitación a la misma temperatura. Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se decantó con calentamiento y se enfrió precipitando cristales amarillos. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con dioxano y éter y se secaron dando 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (23,5 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1718, 1682 cm^{-1}

5) Se añadió con agitación y a la temperatura ambiente 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (13,9 g) a una solución de hidróxido de sodio (5,0 g) en agua (150 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 0,5 con ácido clorhídrico concentrado precipitando cristales amarillos. Los cristales se recogieron por

1 filtración, se lavaron con agua y se secaron dando ácido
2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico (10,16 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1725, 1650 cm^{-1}

5 6) A una solución de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-
acetato de etilo (14 g) en una mezcla de piridina (40 g)
y cloruro de metileno (300 ml) se añadió gradualmente una
solución en éter dietílico de cloroformiato de t-pentilo
10 (70 ml) que contenía 0,35 moles de cloroformiato de t-pen-
tilo durante 10 minutos a -20°C con agitación, y la mezcla
se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se agitó
durante 0,5 horas más a 0°C . Después de la reacción, la mez-
cla de reacción se vertió en agua (200 ml) y a continuación
se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con
15 ácido clorhídrico 2N, agua, solución acuosa de bicarbonato
de sodio al 5% y a su vez agua y se secó a continuación so-
bre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por desti-
lación a partir de la capa orgánica dando aceite amarillo
oscuro de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-
20 acetato de etilo (12 g).

Espectro I.R. (líquido)

1667, 1660 (CO) cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 3,75 (2H, s)

25 6,75 (1H, s)

7) Se trataron 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-
-tiazol-4-il)-acetato de etilo (0,3 g) y dióxido de sele-
nio (0,11 g) de acuerdo con un modo similar al de la Prepa-
ración 6-4) dando aceite pardo de 2-(2-t-pentiloxicarbonil
30 amino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (0,22 g)

1 Espectro I.R. (líquido)

1720, 1690 (CO) cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 8,3 (1H, s)

5 8) Se trataron 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (2,8 g) y una solución de hidróxido de sodio (0,54 g) en agua (20 ml) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 6-5) dando un polvo pardo de ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico (1,75 g).

10

Espectro I.R. (Nujol)

1730, 1680 (CO) cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -dimetilsulfóxido, δ)

ppm 8,4 (1H, s)

15

9) Una mezcla de 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (0,37 g), etanol (5 ml), agua (5 ml) y bisulfito de sodio (0,72 g) se agitó durante 12 horas a 65 a 70°C.

20

La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (10 ml) al residuo. La mezcla resultante se sometió a salificación y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando cristales amarillos de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilato de etilo (0,18 g), p. de f. 115 a 120°C.

25

Espectro I.R. (Nujol)

3420; 3250, 3120, 1730, 1665, 1612 cm^{-1}

30

10) Se añadió gota a gota cloruro de sulfúrico (235 ml) durante 10 minutos con agitación y enfriando con hielo a una solución de 2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin) (500 g) en ácido acético (500 ml) y la mezcla

1 se agitó durante una noche bajo enfriamiento con agua. Se
 introdujo nitrógeno gaseoso en la mezcla de reacción duran-
 te 2 horas y la mezcla resultante se vertió en agua. (2,5
 1). Después de extraer con cloruro de metileno (500 ml) y
 5 dos veces con cloruro de metileno (200 ml) se reunieron los
 extractos. Los extractos reunidos se lavaron con una solu-
 ción acuosa saturada de cloruro de sodio, y se ajustaron a
 pH 6,5 añadiendo agua (800 ml) y bicarbonato de sodio. Se
 separó la capa de cloruro de metileno, se lavó con una so-
 10 lución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato
 de magnesio. El disolvente se separó por destilación dando
 2-metoxiimino-4-cloroacetoacetato de etilo (isómero sin)
 (559 g).

Espectro I.R. (Película)

1735, 1705 cm^{-1}

Preparación 7

1) Una mezcla de 2-hidroxiimino-4-bromoacetoaceta-
 to de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (22,0
 g), tioacetamida (7,5 g) y benceno (100 ml) se llevó a re-
 20 flujo durante 3 horas. Después de enfriar se le añadió
 trietilamina (10 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se
 separó por filtración el material insoluble y el filtrado
 se concentró a presión reducida dando 2-hidroxiimino-2-(2-
 -metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de los
 25 isómeros sin y anti) (8,6 g). Esta sustancia se sometió a
 cromatografía de columna sobre gel de sílice (80 g) emplean-
 do benceno como disolvente de desarrollo. Primeramente se
 eluyó el eluato que contenía isómero anti, se recogió y
 concentró dando 2-hidroxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-
 30 acetato de etilo (isómero anti) (2,5 g), p. de f. 90 a 92°C.

1 Espectro I.R. (Nujol)

1720 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 12,55 (1H, s)

5 8,25 (1H, s)

4,27 (2H, q, J=7Hz)

2,63 (3H, s)

1,25 (3H, t, J=7Hz)

10 Después que se eluyó el eluato que contenía el isómero anti, se eluyó el eluato que contenía el isómero sin, se recogió y se concentró dando 2-hidroxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,5 g), p. de f. 134 a 136°C.

Espectro I.R. (Nujol)

15 1720 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 11,81 (1H, s)

7,81 (1H, s)

4,35 (2H, q, J=7Hz)

20 2,70 (3H, s)

1,30 (3H, t, J=7Hz)

2) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (4,2 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución 1N en metanol de metóxido de sodio (60 ml) hasta que el color de la solución cambió a rojo púrpura. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución cambió a una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de pre-

25

30

1 precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se
añadió ácido 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico
(12,5 g) al filtrado y la mezcla se llevó a reflujo con agi-
tación durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió
5 precipitando cristales. Los cristales se recogieron por
filtración y se secaron dando ácido 2-hidroxiimino-2-(2-
-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acético bruto (una mezcla de
los isómeros sin y anti) (5,5 g). El filtrado se concentró
hasta 1/4 en volumen y se le añadió éter. Se recogieron por
10 filtración los cristales que precipitaron, se lavaron con
éter y se secaron dando el mismo compuesto (8,78 g). Rendi-
miento total (14,3 g).

3) Una mezcla de 2-hidroxiimino-4-bromoacetoaceta-
to de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (2,4 g)
15 y tiourea (0,75 g) en etanol (15 ml) se agitó durante una
hora a 60°C. El etanol se separó por destilación a presión
reducida y se le añadió agua al residuo. La mezcla resultan-
te se ajustó a pH 1,0 y se lavó con acetato de etilo. La
capa acuosa se ajustó a pH 4,5 con trietilamina y se extra-
20 jo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó
sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por des-
tilación a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando una mezcla
25 de acetato de etilo y benceno (1:3) como disolvente de desa-
rrollo. Los eluatos que contenían el isómero sin se recogie-
ron y concentraron dando 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tia-
zol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,3 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3300, 3200, 1725, 1620 cm^{-1}

1 Espectro R.M.N. (CCl_3 , δ)

ppm : 7,65 (1H, s)

5,33 (2H, s ancho)

4,40 (2H, q, $J=7,5$ Hz)

5 1,38 (3H, t, $J=7,5$ Hz)

Después de recogerse los eluatos que contenían los isómeros sin, los eluatos que contenían una mezcla de los isómeros sin y anti se recogieron y concentraron dando 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (0,3 g).

10 Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3300, 3200, 1715, 1620 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (δ -DMSO, δ)

ppm : 12,42 (1H, s ancho)

15 11,55 (1H, s)

7,52 (1H, s)

7,12 (4H, s ancho)

6,83 (1H, s)

4,23 (4H, m)

20 1,26 (6H, m)

4) Una solución de 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (1,1 g) en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (15 ml) se dejó reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al 10% y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración, se lavó con acetona y se secó dando ácido 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti) (0,52 g), p. de f. 184 a 186°C (descomposición).

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1670, 1530 cm^{-1}

Preparación 8

5 1) Se añadió tioacetamida (3,9 g) a una solución de 2-metoximinio-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (12,6 g) en etanol (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas a 50°C. Se separó por destilación el etanol a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de 10 etilo. El extracto se lavó a su vez con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando 2-metoximinio-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (9,0 g).

15

2) Una mezcla de 2-metoximinio-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (7,6 g), tiocarbamato de O-etilo (3,0 g) y dimetilacetamida (5 ml) se agitó durante 3 horas a 50°C. Se añadió acetato de 20 etilo (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destilación el acetato de etilo dando un residuo cristalino. El residuo se lavó con éter diisopropílico dando 25 2-metoximinio-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (2,35 g).

25

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1735, 1680, 1650 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

30

ppm 9,13 (1H, s ancho)

1
 6,37 (1H, s)
 4,40 (2H, q, J=6Hz)
 4,01 (3H, s)
 1,38 (3H, t, J=6Hz)

5
 Se concentraron las aguas madres de éter diisopropílico y el residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (70 g) empleando como disolvente de desarrollo una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1). Se recogió el eluato que contenía el isómero sin y se concentró dando más del isómero sin, obtenido anteriormente (0,65 g). Rendimiento total (3,0 g). Después se empleó como disolvente de desarrollo una mezcla de benceno y acetato de etilo (5:1). El eluato que contenía el isómero anti se recogió y concentró dando 2-metoxiimino-2-(oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (9,26 g).

15

Espectro I.R. (Mujol)

3250, 3200, 1720, 1690 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

20

ppm 9,90 (1H, s ancho)
 7,30 (1H, s)
 4,40 (2H, q, J=6Hz)
 4,03 (3H, s)
 1,38 (3H, t, J=6Hz)

25

3) Una solución de 2-metoxiimino-4-bromoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (17,4 g) y tiourea (5,4 g) en etanol (100 ml) se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar y se enfrió en refrigerador precipitando cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron dando bromhidrato de 2-metoxiimino-2-(2-amino-

30

1 -1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (9,5 g).
 El filtrado y las aguas de lavado se pusieron juntos y se
 concentraron a presión reducida. Se añadió agua (100 ml)
 al residuo y la mezcla se lavó con éter. La capa acuosa se
 5 alcalinizó con una solución acuosa al 2% de amoníaco y se
 extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua
 y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se se-
 có sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por
 destilación a presión reducida dando una sustancia crista-
 10 lina de 2-metoxiimino-2--(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato
 de etilo (isómero sin) (5,2 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

15 ppm 6,72 (1H, s)
 5,91 (2H, s ancho)
 4,38 (2H, q, J=7Hz)
 4,03 (3H, s)
 1,38 (3H, t, J=7Hz)

20 El bromhidrato de 2-metoxiimino-2--(2-amino-1,3-
 -tiazol-4-il)acetato de etilo antes obtenido (isómero anti)
 (9,5 g) se puso en suspensión en acetato de etilo (200 ml)
 y se le añadió trietilamina (4,0 g). Después de agitar du-
 rante 1 hora a la temperatura ambiente, se separó por fil-
 25 tración un material insoluble y el filtrado se concentró
 a presión reducida dando una sustancia cristalina de 2-me-
 toxiimino-2--(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isó-
 mero anti) (6,15 g).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3450, 3250, 3150, 1730, 1620 cm^{-1}

1

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 7,50 (1H, s)

5,60 (2H, s ancho)

4,35 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

5

4,08 (3H, s)

1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

10

15

20

25

4) Se añadió el indicador fenoxiftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metil-hidroxilamina (1,25 g) en metanol anhidro (15 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a la temperatura ambiente una solución en metanol 1N de metóxido de sodio (13 ml) hasta que el color de la solución se transformó en rojo púrpura. Se le añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución se transformó en una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar se separó por filtración cloruro de sodio, se añadió 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (3,8 g) al filtrado y la mezcla se llevó a reflujo agitando durante 2 horas. Después que el metanol se separó por filtración, el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se separó por filtración un material insoluble y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo. Se recogió el eluato que contenía el isómero sin y se concentró dando 2-metoxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (2,8 g).

30

Espectro I.R. (Nujol)

1725 cm^{-1}

1

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 6,76 (2H, s)

4,44 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

4,04 (3H, s)

5

3,04 (3H, s)

1,37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

10

5) Se puso en suspensión carbonato de potasio pulverizado (0,33 g) en una solución de 2-hidroxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,5 g) en acetona (20 ml). Una solución de sulfato de dimetilo (0,3 g) en acetona (5 ml) se le añadió gota a gota con agitación a 40 a 45°C. Después de agitar durante 2 horas a la misma temperatura, se separó por filtración un material insoluble. El filtrado se concentró y se le añadió agua al residuo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó a su vez con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando un aceite amarillo pálido de 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,5 g).

15

20

Espectro I.R. (Película)

1740, 1710, 1595 cm^{-1} Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

25

ppm 7,40 (1H, s)

4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

4,03 (3H, s)

2,73 (3H, s)

1,38 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

30

6) El ácido 2-hidroxiimino-2-(2-metilamino-1,3-

1 -tiazol-4-il)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti
(14,3 g) obtenidos en la Preparación 7-2) se puso en sus-
pensión en acetona anhidra (300 ml). A la suspensión se aña-
dió carbonato de potasio (22,8 g) y sulfato de dimetilo
5 (20,8 g). La mezcla se llevó a reflujo con agitación duran-
te 9 horas. Se separó por destilación la acetona de la mez-
cla de reacción y se añadió agua al residuo. La mezcla re-
sultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se la-
vó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó
10 sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por des-
tilación dando aceite (13 g). El aceite se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo. Primeramente se eluyó el eluato que contenía isómero anti, se recogió y se concentró. El aceite residual (2,4 g) se trituró con enfriamiento para cristalizar. Los cristales se recogieron por filtración añadiendo éter de petróleo para dar 2-metoxiimino-2-(2-metilimino-3-metil-
15 -2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetato de metilo (isómero anti) (2,1 g).

Espectro I.R. (Nujol)

1740 (cm⁻¹)

Espectro R.M.N. (CDCl₃, δ)

ppm 7,90 (1H, s)

4,10 (3H, s)

3,90 (3H, s)

3,47 (3H, s)

3,07 (3H, s)

25
30 Después que se eluyó el eluato que contenía el isómero anti, se eluyó el eluato que contenía el isómero

1 sin, se recogió y concentró dando cristales de 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-2,3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetato de metilo (isómero sin) (5,5 g).

Espectro I.R. (Nujol)

5 1740 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (CDCl₃, δ)

ppm 6,72 (1H, s)

4,05 (3H, s)

3,92 (3H, s)

10 3,72 (3H, s)

3,01 (3H, s)

7) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 8-4). 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin).

15 Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (CDCl₃, δ)

ppm : 6,72 (1H, s)

5,91 (2H, s ancho)

20 4,38 (2H, q, J=7Hz)

4,03 (3H, s)

1,38 (3H, t, J=7Hz)

25 8) Se agitó una mezcla de anhídrido acético (6,1 g) y ácido fórmico (2,8 g) durante 2 horas a 50°C. La mezcla resultante se enfrió y se añadió 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (4,6 g) a 15°C. Después que la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente, se le añadió agua enfriada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con agua y a continuación con una

30

1 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que
las aguas de lavado cambiaron a una solución débilmente al-
calina. El extracto se lavó además con una solución acuosa
saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de mag-
5 nesio. El disolvente se separó por destilación y el residuo
se lavó con éter diisopropílico, se recogió por filtración
y se secó dando 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-
-il)acetato de etilo (isómero sin) (4,22 g), p. de f. 122
a 124°C (descomposición)

10

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1726, 1700 cm^{-1} Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 12,58 (1H, s ancho)

8,95 (1H, s)

15

7,17 (1H, s)

4,42 (2H, q, $J=8\text{Hz}$)

4,00 (3H, s)

1,37 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

20

9) Se añadió piridina (3 g) a una solución de
2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo
(isómero sin) (6,5 g) en una mezcla de acetato de etilo
(60 ml) y dimetilformamida (20 ml). A la solución se aña-
dió gota a gota con agitación a 4°C cloroformato de etilo
(8 g). Después de añadir agua (50 ml) a la mezcla de reac-
25 ción, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a con-
tinuación con una solución acuosa saturada de cloruro de
sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente
se separó por destilación a presión reducida. El residuo
se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice
30 (120 g) empleando una mezcla de éter y éter de petróleo

1 (5:2) como disolvente siendo 2-metoximinio-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (5,4 g).

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

5 ppm 9,36 (1H, s ancho)
7,10 (1H, s)
4,00- 4,66 (4H, m)
4,00 (3H, s)
1,20 - 1,60 (6H, m)

10 10) Se añadió 2-metoximinio-4-cloroacetato de etilo (isómero sin) (50 g) durante 3 minutos con agitación y a la temperatura ambiente a una solución de tiourca (18,4 g) y acetato de sodio (19,8 g) en una mezcla de metanol (250 ml) y agua (250 ml). Después de agitar durante 35 minutos a 40 a 45°C, la mezcla de reacción se enfrió con hielo y se ajustó a pH 6,3 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se recogieron por filtración los precipitados, se lavaron con agua (200 ml) y a continuación con éter diisopropílico (100 ml), y se secaron dando cristales incoloros de 2-metoximinio-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (37,8 g), p. de f. 161 a 162°C.

Espectro I.R. (Kujol)

25 3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

30 ppm 6,72 (1H, s)
5,91 (2H, s ancho)
4,38 (2H, q, J=7Hz)
4,03 (3H, s)

1 1,38 (3H, t, J=7Hz)

11) Se hicieron reaccionar 2-hidroxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero anti) (0,3 g) y sulfato de dimetilo (0,18 g) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 8-5) dando un aceite amarillo pálido de 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero anti) (0,27 g).

Espectro I.R. (Película)

1750, 1605 cm^{-1}

10 Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 8,07 (1H, s)

4,41 (2H, q, J=7Hz)

4,13 (3H, s)

2,75 (3H, s)

15 1,40 (3H, t, J=7Hz)

12) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 8-8).

2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti), p. de f. 96 a 99°C (descomposición).

20 Espectro I.R. (Fujol)

3150, 1740, 1650, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 11,20 (1H, s ancho)

8,60 (1H, s),

25 7,90 (1H, s)

4,32 (2H, q, J=8Hz)

4,13 (3H, s)

1,32 (3H, t, J=8Hz)

Preparación 9

30 1) Se añadió etanol (10 ml) a una suspensión de

1 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo
(isómero sin) (2,2 g) en una solución acuosa 1N de hidró-
xido de sodio (12 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas
a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a
5 pH 7,0 con ácido clorhídrico al 10% y el etanol se separó
por destilación a presión reducida. La solución acuosa re-
sidual se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 2,8
con ácido clorhídrico al 10% y se agitó bajo enfriamiento
con hielo para precipitar cristales. Los cristales se reco-
10 gieron por filtración, se lavaron con acetona y se recrís-
talizaron en etanol dando agujas incoloras de ácido 2-meto-
xiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)
(1,1 g).

Espectro I.R. (Nujol)

15 3150, 1670, 1610, 1585 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 7,20 (2H, s ancho)

6,85 (1H, s)

3,83 (3H, s)

20 2) Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido
de sodio (1,5 ml) a una solución de 2-metoxiimino-2-(2-me-
til-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,3 g)
en etanol (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante
2 horas a 40°C. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,0
25 con ácido clorhídrico al 10%, se concentró a presión redu-
cida, se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10% y se
extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua
y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se
secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó
30 por destilación dando una sustancia cristalina del ácido

1 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,14 g).

Espectro I.R. (Nujol)

1730 cm^{-1}

5 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, ζ)

ppm 7,80 (1H, s)

3,85 (3H, s)

2,62 (3H, s)

10 3) Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con modos similares a los de las Preparaciones 9-1 a 9-2).

(1) Acido 2-metoxiimino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1710, 1650 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, ζ)

ppm 10,61 (1H, s ancho)

6,73 (1H, s)

3,95 (3H, s)

20 (2) Acido 2-metoxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1720 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, ζ)

25 ppm 7,17 (1H, s)

3,93 (3H, s)

3,02 (3H, s)

30 (3) Acido 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)

1 Espectro I.R. (Nujol)

1730 cm^{-1}

(4) Acido 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin), p. de f. 152°C (descomposición).

5

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 2800-2100, 1950, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 8,60 (1H, s)

10

7,62 (1H, s)

3,98 (1H, s)

(5) Acido 2-metoxiimino-2-(2-etoxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

15

3200, 1730, 1710, 1690, 1570 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 12,16 (1H, s ancho)

7,50 (1H, s)

7,20 (1H, s ancho)

20

4,25 (2H, q, J=7Hz)

3,93 (3H, s)

1,25 (3H, t, J=7Hz)

25

4) Se añadió piridina (5 ml) a una suspensión del ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (2,0 g) en acetato de etilo (20 ml). Se añadió gota a gota una solución de anhídrido de bis(2,2,2-trifluoroacético) (2,5 g) en acetato de etilo (3 ml) con agitación a 5 a 7°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 3 a 5°C. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo ade-

30

1 más con acetato de etilo y se reunieron las dos capas de acetato de etilo, se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando el ácido 2-metoximinino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,72 g).

Espectro I.R. (Nujol)

1725, 1590 cm^{-1}

10

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 7,68 (1H, s)

3,91 (3H, s)

5) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 3-4).

15

Acido 2-metoximinino-2-(2-acetamido-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin), p. de f. 184 a 185°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 3050, 1695, 1600 cm^{-1}

20

6) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-alil-hidroxilamina (0,84 g) en metanol anhidro (10 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución 1N en metanol de metóxido de sodio (6 ml) hasta que el color de la solución cambió a rosa pálido. Se le añadió en pequeñas porciones clorhidrato de O-alilhidroxilamina hasta que la solución cambió a una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio, se separó por filtración, se añadió al filtrado ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonylamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico (2,0 g) y la mezcla se

30

1 agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después
 se separó por destilación el metanol a baja temperatura,
 el residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidró-
 xido de sodio. La solución se lavó con éter y se añadió
 5 acetato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 1,5 con ácido
 fosfórico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto
 se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se
 secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destilación
 el acetato de etilo y el residuo se lavó con éter diisopro-
 10 pílico, se recogió por filtración y se secó dando ácido
 2-aliloxiimino-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-
 -il)acético (isómero sin) (1,62 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1712 cm^{-1}

15 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 7,40 (1H, s)

6,24 -5,76 (1H, m)

5,26 (2H, dd, J=9, 10Hz)

4,65 (2H, d, J=5Hz)

20 1,78 (2H, q, J=8Hz)

1,44 (6H, s)

0,88 (3H, t, J=8Hz)

7) Se obtuvieron los compuestos siguientes de
 acuerdo con un modo similar al de la Preparación 9-6).

25 (1) Acido 2-metoxiimino-2-(2-t-pentiloxicarbonil
 amino-1,3-tiazol-4-il) (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1712 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

30 ppm 7,40 (1H, s)

1
3,83 (3H, s)
1,77 (2H, q, J=8Hz)
1,44 (6H, s)
0,88 (3H, t, J=8Hz)

5
(2) Acido 2-aliloxiimino-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1710, 1650 cm^{-1}

10
(3) Acido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1670, 1610, 1585 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 7,20 (2H, s ancho)

15
6,85 (1H, s)

3,83 (3H, s)

20
8) Se disolvió el bromhidrato de 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (15,5 g) en una solución de hidróxido de sodio (4,4 g) en agua (150 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se separó por filtración un material insoluble y el filtrado se ajustó a pH 5,0 para precipitar cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron dando el ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti) (8,0 g).

25

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1655, 1595, 1550 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 7,53 (1H, s)

7,23 (2H, s ancho)

3,99 (3H, s)

30

1 9) Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 9-8).

(1) Acido 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti).

5 Espectro I.R. (Nujol)

1730, 1590 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 8,10 (1H, s)

4,00 (3H, s)

2,65 (3H, s)

10

(2) Acido 2-metoxiimino-2-(2-metilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol).

1730 cm^{-1}

15

(3) Acido 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti), p. de f. 156 a 158°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 2700 - 2100, 1690, 1590, 1560 cm^{-1}

20

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

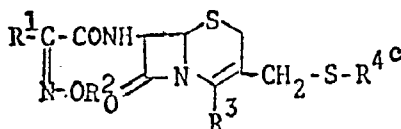
ppm 8,05 (1H, s)

4,02 (3H, s)

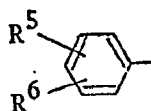
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar el isómero sin de los compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico sustituido en las posiciones 3 y 7, de la fórmula:

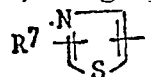


en la que R¹ es un grupo de la fórmula:

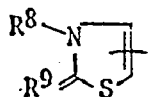


en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi y R⁶ es hidroxilo, alco-

xi inferior, aciloxi, acilamino o di-(alcoholo inferior)amino; un grupo de la fórmula:



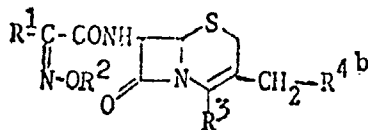
en la que R⁷ es amino, amino protegido, hidroxilo o alcoholo inferior; o un grupo de la fórmula:



en la que R⁸ es alcoholo inferior y R⁹ es

imino, imino protegido u oxo; R² es un grupo hidrocarbonado alifático que puede tener sustituyente(s) adecuado(s); R³ es carboxi o carboxi protegido; y R^{4c} es un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente(s) adecuado(s); o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que com-

1 prenda hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



5

en la que R¹, R² y R³ son cada uno como se han definido antes y R^{4b} es un grupo que puede estar sustituido por un grupo R^{4c}-S- en el que R^{4c} es como se ha definido antes, o una de sus sales, con un compuesto de la fórmula:
 10 R^{4c} - SH, en la que R^{4c} es como se ha definido antes o su derivado reactivo en el grupo mercapto.

15

2ª.- Un procedimiento para preparar el isómero sin de los compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico sustituido en las posiciones 3 y 7.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ciento cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 15.FEB.1979

P.A.

Oscar de Elizaburu
 Per. Poder.

25

30